

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**ANÁLISIS TRANSVERSAL DEL USO DE
ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL
TERCIARIO ESPAÑOL**

TESIS DOCTORAL

ALEJANDRO MARTÍN QUIRÓS

Noviembre 2015

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**ANÁLISIS TRANSVERSAL DEL USO DE
ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL
TERCIARIO ESPAÑOL**

TESIS DOCTORAL

ALEJANDRO MARTÍN QUIRÓS

Directores: Francisco Arnalich Fernández
José Ramón Arribas López
José Ramón Paño Pardo

Noviembre 2015

D. FRANCISCO ARNALICH FERNÁNDEZ, Catedrático de Patología Médica, D. JOSÉ RAMÓN ARRIBAS LÓPEZ, Doctor en Medicina y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, y el D. JOSÉ RAMÓN PAÑO PARDO, Doctor en Medicina y Médico Adjunto de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas del H.U. Moreno Blesa de Zaragoza

CERTIFICAN que:

Don **ALEJANDRO MARTÍN QUIRÓS** ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado **“ANÁLISIS TRANSVERSAL DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO ESPAÑOL”**, con objeto de optar al grado de Doctor en Medicina.

El presente trabajo reúne las condiciones de originalidad y rigor metodológico para ser leído y defendido públicamente ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos, se firma el presente certificado a 1 de octubre de dos mil quince.

Dr. D. Francisco Arnalich Fernández

Dr. D. José Ramón Arribas López

Dr. D. José Ramón Paño Pardo

Índice

1. Introducción.....	1
1.1. Crisis antibiótica	2
1.1.1. Transición demográfica	2
1.1.2. Era pre-antibiótica y era antibiótica.....	3
1.1.3. Emergencia de resistencia antimicrobiana. Un problema global de salud pública.	4
1.1.4. Relación entre uso de antibióticos y emergencia de resistencias.....	8
1.1.5. Estrategias en la lucha contra la crisis antibiótica.....	11
1.2. Programas de optimización de los antimicrobianos	13
1.3. Evaluación del uso de antimicrobianos	15
1.3.1. Evaluación de la prevalencia de uso de antimicrobianos	18
1.3.2. Importancia de la evaluación de la calidad del tratamiento antibiótico a nivel hospitalario.....	26
1.4. Programa de optimización de antimicrobianos en el Hospital Universitario La Paz	34
2. Objetivos	37
3. Material, pacientes y métodos	39
3.1. Diseño del estudio.....	40
3.2. Hospital.....	40
3.3. Selección de las fechas de realización del estudio transversal.....	41
3.4. Criterios de inclusión/exclusión	41
3.5. Clasificación de los antimicrobianos.....	43
3.6. Fuentes de información	44
3.7. Equipos de recogidas de datos	45

3.8. Programación de la evaluación de los diferentes servicios o unidades	47
3.9. Selección de pacientes.....	47
3.10. Variables. Definiciones	48
3.11. Estadística	60
4. Resultados	63
4.1. Programación de evaluación de servicios y unidades.....	64
4.2. Prevalencia de uso de antimicrobianos.....	64
4.3. Características de los pacientes que estaban recibiendo tratamiento antimicrobiano	66
4.4. Descripción de las infecciones	69
4.5. Descripción del estudio microbiológico	73
4.6. Evaluación del tratamiento antimicrobiano.....	74
4.7. Evaluación individualizada de los antimicrobianos prescritos.....	77
4.8. Evaluación de los antimicrobianos por grupos funcionales.....	78
4.8.1. Grupo funcional 1	79
4.8.2. Grupo funcional 2.....	81
4.8.3. Grupo funcional 3.....	83
4.8.4. Grupo funcional 4.....	85
4.8.5. Grupo funcional 5.....	87
4.8.6. Grupo funcional 6.....	88
4.9. Evaluación del uso de antimicrobianos por áreas.....	89
4.9.1. Evaluación del uso de antimicrobianos en el área medica	89
4.9.2. Evaluación del uso de antimicrobianos en el área quirúrgica	91
4.9.3. Evaluación del uso de antimicrobianos en el servicio de Traumatología...93	
4.9.4. Evaluación del uso de antimicrobianos en el servicio de Hematología	94
4.10. Descripción del uso de carbapenemes	96
4.11. Análisis comparativo	99
4.11.1. Indicación de antibioterapia.....	99
4.11.2. Inicio de antibioterapia.....	101

4.11.3. Espectro	103
5. Discusión	107
5.1. Prevalencia del uso de antimicrobianos.....	109
5.2. Características de los pacientes que recibieron antimicrobianos.....	111
5.3. Características de las infecciones.....	114
5.4. Estudio microbiológico.....	117
5.5. Evaluación del uso de antimicrobianos	120
5.6. Características de uso de los antimicrobianos por grupos funcionales.....	128
5.7. Implicaciones para el desarrollo del PROA en nuestra institución	132
5.8. Metodología empleada. Evaluación crítica.....	135
5.9. Fortalezas del estudio y líneas de investigación futuras	142
6. Conclusiones	144
Bibliografía	148

Índice de tablas

Número	Página
Tabla 1. RESUMEN DE LAS TASAS DE RESISTENCIA DE <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> , <i>ESCHERICHIA COLI</i> Y <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> EN DISTINTAS REGIONES GEOGRÁFICAS.....	5
Tabla 2. PRESCRIPCIÓN DE FAMILIAS DE ANTIMICROBIANOS EN EL ESTUDIO DE USLUER ET AL	25
Tabla 3. CLASIFICACIÓN DE CALIDAD DEL USO DE ANTIMICROBIANOS.....	29
Tabla 4. DISTRIBUCIÓN DE SERVICIOS POR GRUPOS DE EVALUADORES.....	46
Tabla 5. CALENDARIO DE EVALUACIÓN DE LOS SERVICIOS O UNIDADES.....	64
Tabla 6. DISTRIBUCIÓN POR SERVICIOS DE PACIENTES QUE ESTABAN RECIBIENDO MÁS DE DOS ANTIMICROBIANOS	66
Tabla 7. FOCOS INFECCIOSOS Y LUGAR DE ADQUISICIÓN.....	71
Tabla 8. PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN EL MOMENTO DE LA INFECCIÓN. PORCENTAJES EN RELACIÓN A LOS PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA.....	72
Tabla 9. FACTORES DE RIESGO PARA COMPLICACIÓN DE LA INFECCIÓN	72
Tabla 10. FACTORES DE RIESGO PARA RESISTENCIA MICROBIOLÓGICA	73
Tabla 11. FOCOS INFECCIOSOS TRATADOS CON AMOXICILINA-CLAVULÁNICO	74
Tabla 12. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR SERVICIO Y POR INDICACIÓN PRINCIPAL DE LA ANTIBIOTERAPIA	75
Tabla 13. PARTICIPACIÓN DE LA UEIMC EN EL MANEJO DE PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA EN EL HULP	75
Tabla 14. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA COBERTURA ANTIMICROBIANA DE LA ANTIBIOTERAPIA CON INDICACIÓN NO PROFILÁCTICA POR ESPECTROS (GRAM POSITIVOS Y GRAM NEGATIVOS).....	76
Tabla 15. CARACTERÍSTICAS DE USO DE LOS FÁRMACOS DEL GRUPO FUNCIONAL 1	79
Tabla 16. CARACTERÍSTICAS DE USO DE LOS FÁRMACOS DEL GRUPO FUNCIONAL 2	81
Tabla 17. CARACTERÍSTICAS DE USO DE LOS FÁRMACOS DEL GRUPO FUNCIONAL 3	84
Tabla 18. CARACTERÍSTICAS DE USO DE LOS FÁRMACOS DEL GRUPO FUNCIONAL 4	86

Tabla 19. CARACTERÍSTICAS DE USO DE LOS FÁRMACOS DEL GRUPO FUNCIONAL 6	89
Tabla 20. SERVICIOS PRESCRIPTORES DE CARBAPENEMES	97
Tabla 21. FOCOS INFECCIOSOS TRATADOS CON CARBAPENEMES Y PORCENTAJE RELATIVO EN FUNCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO	98
Tabla 22. INDICACIÓN DE ANTIBIOTERAPIA.....	100
Tabla 23. EVALUACIÓN DEL INICIO DE LA ANTIBIOTERAPIA	103
Tabla 24. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE FACTORES RELACIONADOS CON INICIO TARDÍO DE LA ANTIBIOTERAPIA	103
Tabla 25. EVALUACIÓN DEL ESPECTRO FRENTE A MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS Y GRAM POSITIVOS.....	105
Tabla 26. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE FACTORES RELACIONADOS CON ESPECTRO ANTIBIÓTICO INCORRECTO	106

ÍNDICE DE FIGURAS

Número	Página
Figura 1. NUEVAS MOLÉCULAS ANTIMICROBIANAS APROBADAS POR LA FDA POR QUINQUENIOS	5
Figura 2. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS POR PACIENTE DEL ESTUDIO DEL EARS-NET	20
Figura 3. DISTRIBUCIÓN DE ANTIMICROBIANOS POR SU INDICACIÓN	21
Figura 4. PREVALENCIA DE USO DE ANTIMICROBIANOS POR PAÍSES	22
Figura 5. DISTRIBUCIÓN DE LOS FOCOS DE INFECCIÓN EN EL ESTUDIO DE ALDEYAB ET AL ..	23
Figura 6. EFECTO ACUMULADO DEL INICIO DEL ANTIMICROBIANO A PARTIR DEL INICIO DE LA HIPOTENSIÓN Y SUPERVIVENCIA ASOCIADA	27
Figura 7. ALGORITMO DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS	30
Figura 8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES EN FUNCIÓN A SU MOMENTO DE INGRESO	42
Figura 9. ALGORITMO PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS	58
Figura 10. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES INGRESADOS (CON O SIN ANTIMICROBIANOS) POR TIPO DE SERVICIO	65
Figura 11. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON ANTIMICROBIANOS POR TIPO DE SERVICIO	65
Figura 12. DISTRIBUCIÓN POR SERVICIOS DEL NÚMERO DE PACIENTES INGRESADOS Y DEL NÚMERO DE PACIENTES INGRESADOS QUE ESTABAN RECIBIENDO ALGÚN ANTIMICROBIANO SISTÉMICO	66
Figura 13. NÚMERO DE ANTIMICROBIANOS POR PACIENTE EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA	66
Figura 14. NÚMERO DE ANTECEDENTES POR PACIENTE	67
Figura 15. FRECUENCIA DE LAS COMORBILIDADES INCLUIDAS EN EL ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON.	67
Figura 16. GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN	72
Figura 17. DISTRIBUCIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA MULTI-RESISTENCIA POR PACIENTES	73
Figura 18. EVALUACIÓN GLOBAL DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	76

Figura 19. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA COBERTURA ANTIMICROBIANA DE TRATAMIENTOS NO PROFILÁCTICOS.....	76
Figura 20. FRECUENCIA DE PRESCRIPCIÓN DE CADA ANTIMICROBIANO	78
Figura 21. DISTRIBUCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS EN FUNCIÓN A LOS GRUPOS FUNCIONALES A QUE PERTENECEN POR TIPO DE INDICACIÓN (EMPÍRICA, DIRIGIDA, PROFILÁCTICA)	78
Figura 22. DISTRIBUCIÓN PROPORCIONAL DE LOS ANTIMICROBIANOS POR GRUPO FUNCIONAL Y TIPO DE INDICACIÓN (EMPÍRICA, DIRIGIDA, PROFILÁCTICA)	79
Figura 23. NÚMERO DE ANTIMICROBIANOS POR PACIENTE EN EL ÁREA MÉDICA.....	90
Figura 24. FRECUENCIA DE PRESCRIPCIÓN DE CADA ANTIMICROBIANO EN EL ÁREA MÉDICA.....	90
Figura 25. EVALUACIÓN DE LA COBERTURA DE LOS PACIENTES INGRESADOS A CARGO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS.....	91
Figura 26. NÚMERO DE ANTIMICROBIANOS POR PACIENTE EN EL ÁREA QUIRÚRGICA.....	92
Figura 27. FRECUENCIA DE PRESCRIPCIÓN DE CADA ANTIMICROBIANO EN EL ÁREA QUIRÚRGICA	92
Figura 28. EVALUACIÓN DE LA COBERTURA DE LOS TRATAMIENTOS EMPÍRICOS O DIRIGIDOS DE LOS PACIENTES INGRESADOS A CARGO DE ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS.....	93
Figura 29. FRECUENCIA DE PRESCRIPCIÓN DE CADA ANTIMICROBIANO EN EL SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA	94
Figura 30. FRECUENCIA DE PRESCRIPCIÓN DE CADA ANTIMICROBIANO EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA	95
FIGURA 31. NÚMERO DE ANTIMICROBIANOS POR PACIENTE EN HEMATOLOGÍA	95
Figura 32. DISTRIBUCIÓN DE CARBAPENEMES POR PRINCIPIO ACTIVO	97
Figura 33. LUGAR DE ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN EN LOS PACIENTES TRATADOS CON CARBAPENEMES.....	98
Figura 34. DISTRIBUCIÓN DE LAS EXACERBACIONES DE EPOC EN FUNCIÓN DE LOS MESES DEL AÑO.....	116
Figura 35. USO DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON EXACERBACIÓN DE EPOC EN RELACIÓN AL MES DEL AÑO	117

A mis padres, a los que les debo todo

A Carmen, por estar ahí, por todo

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de investigación ha podido llevarse a cabo gracias a la colaboración desinteresada, tanto científica como personal, de un gran número de personas a las cuales quiero expresar mi gratitud por el apoyo y confianza que me han prestado.

En primer lugar, agradecer la generosidad de mis directores: a José Ramón Paño Pardo, por ser un ejemplo de entrega y dedicación a esta profesión, por su espíritu perfeccionista y por su paciencia, dando forma a este proyecto; a José Ramón Arribas López, por abrirme las puertas de la investigación, sus sabios consejos, su claridad de ideas y aportaciones; al Profesor Francisco Arnalich Fernández, jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital La Paz, donde me formé como internista, por sus recomendaciones y su apoyo incondicional.

Esta investigación no podría haberse llevado a cabo sin la generosidad de mis compañeros, los residentes de Medicina Interna y Microbiología del Hospital La Paz, que realizaron el arduo trabajo de campo de una forma que superó todas las expectativas.

A los pacientes, en torno a los que todo gira, por su paciencia en nuestro aprendizaje, por su confianza ciega en nuestra profesión. Sin ellos, nada de esto tendría sentido.

Si bien este trabajo se realizó ya finalizada mi formación como especialista, es justo ser agradecido con todos aquellos que me ayudaron en el camino. La andadura comenzó en el servicio de Medicina Interna del Hospital Puerta del Mar de Cádiz. Allí me

enseñaron a *ponerme la bata de médico*, la esencia de la Medicina con mayúsculas y lo apasionante de esta profesión, marcaron a fuego la forma en que entiendo esta vocación y pusieron algo más que las bases de todo lo bueno que mi desempeño pudiera tener. Este camino continuó en la planta 8ª de la Maternidad, donde me hice internista. En especial a José Camacho Siles, mi adjunto, por su cariño y por ser ejemplo de lo que un internista debe ser; y a Carmen Fernández Capitán, por su ilusión vital y por su capacidad de trabajo y dedicación. Además, quiero agradecer a todos los compañeros del servicio de Medicina Interna, por contribuir a formar mi personalidad como internista. A Angel Robles Marhuenda por ejemplo de constancia y profesionalidad, por su entrega total y absoluta, poniendo todo al servicio del paciente, por sus consejos y su bondad, más que un compañero en el trabajo, más que un amigo en la vida. Igualmente mi agradecimiento al Servicio de Urgencias Generales de La Paz, por contribuir en mi formación y por permitirme el privilegio de formar parte de él como adjunto. En especial a Manuel Quintana Díaz y Ana Martínez Virto, por su confianza, apoyo y lealtad.

No puedo ni quiero olvidar a todas las enfermeras, auxiliares y personal no sanitario, piezas clave de mi formación como médico, por enseñarme a estar al lado del enfermo, a tener la paciencia necesaria para escucharlos, a verlos como personas que necesitan ayuda, a ser persona antes que médico.

Todo camino profesional ha sido posible gracias a mi familia, piedra angular de mi persona y sin los cuales nada habría sido posible. A mis padres, por su ilusión desbordante con cada paso que he dado, por su amor y apoyo incondicionales, por ser ejemplos en todos los aspectos de la vida, por enseñarme a luchar por lo que quiero, a tener fuerza de voluntad y a ser honesto, con los demás y, sobre todo, conmigo mismo. Finalmente, y no por ello menos importante a Carmen, por estar ahí en los buenos y en

los malos momentos, por ser ejemplo de constancia y dedicación, por su derroche de amor y entrega incondicional, por ser motor y fuente de inspiración, por su alegría contagiosa, por intentar siempre hacerme feliz. Espero poder estar a la altura de tanta generosidad recibida por su parte.

1. Introducción

1. Introducción

1.1 CRISIS ANTIBIÓTICA

1.1.1. TRANSICIÓN DEMOGRÁFICA

Durante el siglo XX, los países desarrollados han experimentado un descenso muy marcado en la mortalidad así como un aumento de las expectativas y esperanza de vida. Hasta entonces, la mortalidad estaba determinada por las hambrunas y las epidemias. John Graunt, considerado el fundador de la Demografía moderna, registró las causas de mortalidad de mediados del siglo XVII, pudiendo observar que hasta $\frac{3}{4}$ partes de la mortalidad se debía a las enfermedades infecciosas, la malnutrición y las complicaciones derivadas de la maternidad(1). Sin embargo, a medida que nos adentramos en el siglo XX, un conjunto de avances socio-sanitarios produjeron una transición epidemiológica, conocida en Demografía como “teoría de la transición demográfica” descrita por primera vez por Warren S. Thompson en 1929(2), donde las enfermedades infecciosas fueron pasando a un segundo plano, ocupando su protagonismo las enfermedades degenerativas y las “causadas por el hombre” (1,3). Entre los avances acontecidos para que este cambio tuviera lugar caben destacar: a) mejora de la higiene y la nutrición, b) control sanitario de la gestación y el

parto, c) desarrollo de programas de salud pública (control de plagas, potabilización de las aguas de consumo y control de las fecales, etc.), d) desarrollo de vacunas y e) la disponibilidad y uso de antibióticos. Como podemos observar, muchos de estos avances impactan directamente en las enfermedades infecciosas, especialmente mediante la prevención y control de los posibles mecanismos de transmisión y desarrollo de las vacunas y el desarrollo de tratamientos específicos frente a los agentes causales. Todo ello ha contribuido a un descenso en la mortalidad causada por las enfermedades infecciosas(4,5) en el mundo desarrollado. Trabajos como los de *Murray et al*, *Omran et al* y *López et al* han observado cómo este proceso de transición epidemiológica tiene lugar también en países en vías de desarrollo a medida que se producen los cambios socio-sanitarios citados anteriormente. (1,4,6)

1.1.2. ERA PRE-ANTIBIÓTICA Y ERA ANTIBIÓTICA

Centrándonos en las enfermedades infecciosas y, concretamente en la interacción entre los microorganismos y el ser humano, existe un balance entre la capacidad de respuesta de éste y la agresividad y la habilidad para resistir dicha respuesta de los primeros. En este campo, la aparición de los antimicrobianos en la práctica clínica supuso uno de los mayores avances en la historia de la Medicina: hasta 5 premios Nobel se han producido por el descubrimiento de nuevas moléculas antibióticas(7) debido a su impacto directo sobre las infecciones e indirecto al permitir otros

procedimientos asociados a altas tasas de infección como trasplantes, quimioterapia, cirugías, ventilación mecánica, etc(8). Su importancia ha sido tal, que algunos autores dividen la historia de la Medicina en era pre-antibiótica y era antibiótica(9-13). Muchos autores vieron en el inicio de dicha era antibiótica el final de las enfermedades infecciosas o, como expuso el máximo responsable de Sanidad de los EEUU (William H. Stewart) en 1969 en un discurso dirigido al Congreso de su país en 1969: “(...)había llegado el momento de cerrar el libro de las enfermedades infecciosas(...)”(14).

1.1.3. EMERGENCIA DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA. UN PROBLEMA GLOBAL DE SALUD PÚBLICA

Sin embargo el capítulo de las enfermedades infecciosas no se ha podido cerrar. Los antimicrobianos son considerados recursos terapéuticos especiales y distintos a los demás(8). Mientras que otros principios activos tienen una eficacia predecible y constante en el tiempo con un uso que tan sólo impacta en el individuo que lo recibe en un momento determinado, en el caso de los antimicrobianos se ha observado que la sensibilidad de los microorganismos disminuye con el tiempo debido a la expansión de cepas naturalmente resistentes y a la adquisición de nuevos mecanismos de resistencia, ya sea por selección de estas cepas resistentes o por transmisión de dichos mecanismos de resistencia entre especies(11,12,15). Esta situación ya fue anticipada por Sir Alexander Fleming, al poco tiempo del descubrimiento de la penicilina(9,10) y ha

ocurrido de forma constante para todos y cada una de las moléculas antimicrobianas utilizadas en la práctica clínica (si bien la velocidad es variable en función del antimicrobiano y el microorganismo) (16).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado recientemente el primer informe global sobre las resistencias antimicrobianas (17) de patógenos “clave”, bien por su frecuencia en infecciones, bien por su elevado nivel de resistencias, como se muestra en la tabla 1.

Microorganismo	Área geográfica	Rango de resistencia informada (%)
SARM	África	12-80
	América	21-90
	Mediterráneo oriental	10-53
	Europa	0.3-60
	Sudeste asiático	10-26
	Pacífico Oeste	4-84
EC resistente a cefalosporinas de 3º generación	África	2-70
	América	0-48
	Mediterráneo oriental	22-63
	Europa	3-82
	Sudeste asiático	16-68
	Pacífico Oeste	0-77
KP resistente a carbapenemasas	África	0-4
	América	0-11
	Mediterráneo oriental	0-54
	Europa	0-69
	Sudeste asiático	0-8
	Pacífico Oeste	0-8

Tabla 1. Resumen de las tasas de resistencia de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en distintas regiones geográficas. EC: *Escherichia coli*, KP: *Klebsiella pneumoniae*, SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Adaptado del informe global sobre resistencias antimicrobianas de la OMS(17).

En esta línea, el European Centre for Diseases Control and Prevention (E-CDC) ha desarrollado un organismo para la vigilancia de la resistencia a antimicrobianos (European Antimicrobial Resistance Surveillance Net, EARS-NET) que publica periódicamente las tasas de resistencia de los principales patógenos a los antimicrobianos. Además de las

cifras de resistencia anuales, similares a los datos de Europa del informe publicado por la OMS(17), en la última publicación, realizada a partir de datos de 2012(18) destacan los siguientes hechos:

a) Enterobacterias (*E. coli* y *K. pneumoniae*): las tasas de resistencia aumentan progresivamente, siendo la mayoría de aislamientos resistentes al menos a una familia de antimicrobianos. Se han descrito cepas resistentes a todos los antibióticos, especialmente en la cuenca mediterránea

b) Bacterias gram negativas no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*): la resistencia a carbapenemes es un hecho relativamente común (17.1% en el caso de *P. aeruginosa*) existiendo, además, una elevada proporción de cepas resistentes a todos los antimicrobianos (10% para *P. aeruginosa* y hasta el 50% en el caso de *A. baumannii*).

c) *Staphylococcus aureus*: se ha describe un porcentaje de resistencia a meticilina de un 20% aproximadamente, existiendo grandes variaciones entre países.

d) *Enterococcus sp.*: presentan una resistencia elevada a aminoglucósidos (25%), permaneciendo estable la resistencia de *Enterococcus faecium* a vancomicina, en torno al 5%.

Como consecuencia de la creciente tasa de resistencias de los microorganismos, cada vez es más difícil elaborar un régimen antimicrobiano eficaz (es decir, que cubra adecuadamente los patógenos implicados). Esta

situación tiene un impacto directo en la supervivencia de los pacientes y en los costes sanitarios. En el estudio de *Cosgrove S et al*(19), la resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de 3ª generación se asoció con un aumento de la mortalidad (riesgo relativo (RR)= 5.02, p=0.01), de la estancia hospitalaria (RR=1.5 p<0.001) y del coste hospitalario (RR=1.5, p<0.001). Por su parte, en un metaanálisis sobre la mortalidad asociada a bacteriemia por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) frente al sensible(20) se observa un aumento significativo de la mortalidad por SARM (Odds ratio (OR)=1.93, p<0.001). De forma global, se estima que cada año se producen en la Unión Europea 25.000 muertes atribuibles a infecciones causada por microorganismos resistentes(21).

Al problema de la aparición de resistencias a nivel mundial, hay que añadir la crisis en el desarrollo de antimicrobianos. Hasta la actualidad, con el objetivo de paliar la aparición de dichas resistencias se han ido desarrollando nuevos agentes(5,11,22), fundamentalmente a partir de la expansión de las familias ya existentes, descubiertas desde el inicio de la era antibiótica hasta la década de los setenta (23): todos los antibióticos nuevos comercializados desde 1960 son modificaciones químicas de estructuras químicas ya existentes(22). Sin embargo, en los últimos años se ha producido un descenso muy marcado en la aparición de nuevas moléculas antimicrobianas(9,23) como se puede ver en la figura 1. En definitiva, como cita Carl N. Kraus en su revisión sobre esta situación, *los frutos que se podían alcanzar con la mano se agotan*(24). A este problema, hay que añadir

que, para la industria farmacéutica, los antiinfecciosos no suponen una línea de investigación especialmente atractiva al tratarse de productos empleados en tratamientos cuya duración se establece en días (semanas a lo sumo) a diferencia de otras líneas de tratamientos crónicos (enfermedades cardiovasculares, oncológicas, etc.).

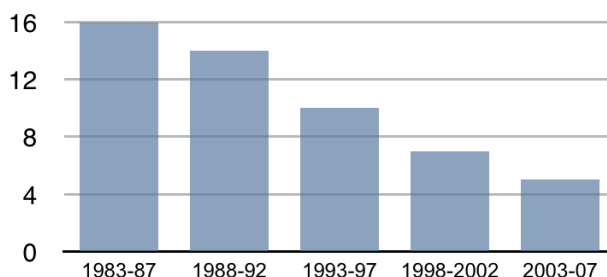


Figura 1. Nuevas moléculas antimicrobianas aprobadas por la FDA por quinquenios. Tomado de Spellberg et al (23)

Por todo lo anterior, muchos autores consideran que nos encontramos ante una “crisis antibiótica” que nos dirige hacia la “era postantibiótica” (13), en que la mortalidad por procesos infecciosos vuelve a ser elevada, ante la ineficacia de los antimicrobianos.

1.1.4. RELACIÓN ENTRE USO DE ANTIBIÓTICOS Y EMERGENCIA DE RESISTENCIAS.

La resistencia a antimicrobianos no es un hecho unido exclusivamente al uso de antimicrobianos. La existencia de genes que confieren resistencia a determinadas moléculas es anterior al descubrimiento de los antimicrobianos. *Bhullar et al*(25) realizaron un estudio de sensibilidad a antimicrobianos a un grupo de bacterias que se encontraron tras haber estado aisladas los últimos 4 millones de años en una cueva de Nuevo

México. El resultado fue que algunas de estas bacterias fueron resistentes hasta a 14 antibióticos usados en la práctica clínica habitual a los que dichos microorganismos no habían podido estar expuestos con anterioridad. La procedencia de estos genes de resistencia es controvertida, como se explica en la revisión de *Martínez et al*(16). Una teoría aboga por la existencia previa de dichos genes con funciones distintas a la resistencia antimicrobiana hacia la que evolucionaron como consecuencia de la presión antibiótica. Otra teoría defiende que la exposición a los antibióticos naturales (esto es, producidos por microorganismos en la naturaleza) habría favorecido la aparición de dichos genes(26). Estudios de metagenómica datan la existencia de estos antibióticos naturales hasta de hace 40 millones de años.

Sin embargo, y volviendo a la revisión de *Martínez et al*(16), a pesar de la existencia de dichos genes de resistencia, la exposición a antimicrobianos producida por el ser humano ha sido uno de los factores determinantes de la amplia diseminación de las resistencias. Ya en la era pre-antibiótica, a partir de estudios filogenéticos, se tiene constancia del desarrollo de resistencias a remedios naturales de la medicina tradicional china. En la era antibiótica, uno de los casos de resistencias a antibióticos más diseminados es la resistencia a la familia de las sulfamidas. Como consecuencia de su producción y distribución en masa, siendo el primer antibiótico comercializado, la resistencia antibiótica a las primeras sulfamidas comercializadas es casi universal, si bien el desarrollo de nuevas moléculas sintéticas de este grupo ha permitido continuar el empleo de este grupo terapéutico (11,15). Estudios recientes van en la misma línea. *Muller et al*

correlacionaron el consumo global de antimicrobianos expresados en dosis diaria definida con la tasa de SARM en un hospital y el consumo de ceftriaxona con aumento de resistencias de *Enterobacter cloacae* a cefalosporinas de amplio espectro(27). El estudio de *Maortua et al*(28) es destacable por su análisis temporal: en un periodo de 13 años, la relación entre consumo de antibióticos y desarrollo de resistencia es una constante, con una correlación que depende de cada antimicrobiano, casi inmediato en algunos casos, con una demora de hasta 1 y 2 años en otros.

A pesar de todo, es difícil establecer una relación directa entre uso de antimicrobianos y desarrollo de resistencias, dado que se trata de entornos multidimensionales: los estudios que correlacionan uso de antimicrobianos con resistencias se centran, como hemos visto, en contextos hospitalarios. Sin embargo los mayores consumidores de antimicrobianos se encuentran en el ámbito de la atención primaria y más allá de la Medicina, en el campo de la Veterinaria. Además, las interacciones que se producen entre los millones de microorganismos que alberga un individuo y los antimicrobianos que éste recibe son desconocidas en una inmensa mayoría. A este problema se refiere el editorial de *Cantón et al*(29) (a propósito del estudio de *Martoua et al*(28) al que ya nos hemos referido anteriormente), incidiendo en la dificultad de establecer unos parámetros universales para relacionar el consumo de antimicrobianos con el desarrollo de resistencias.

1.1.5. ESTRATEGIAS EN LA LUCHA CONTRA LA CRISIS ANTIBIÓTICA

Independientemente de poder establecer una correlación directa entre consumo de antimicrobianos y aparición de resistencias, lo que sí es evidente que la prescripción de aquellos ejerce una presión selectiva sobre las bacterias y, por tanto, el uso correcto que se haga de los antibióticos es crucial, no sólo en el ámbito nosocomial.

Este problema, como ya hemos citado, ha sido reconocido por instituciones como la OMS o el E-CDC) y sociedades científicas de todo el mundo como la Infectious Diseases Society of America (IDSA) o la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), originando el desarrollo de diversas estrategias que, a partir de diferentes enfoques, tienen como fin común aumentar las posibilidades de supervivencia de los pacientes con infección(30). De forma global las estrategias se pueden agrupar en tres grandes apartados: a) favorecer el desarrollo de nuevos antimicrobianos; b) tratar de disminuir la frecuencia de infecciones; y c) optimizar el uso de antimicrobianos a todos los niveles: prevención y tratamiento de la infección, uso en Veterinaria con fines distinto al tratamiento de infección en los animales, etc.

La estrategia de la OMS(31) tiene un enfoque global. En el contexto de la enfermedad infecciosa, incluye recomendaciones a todos los niveles del proceso de la toma de antibióticos:

a) población general, evitando la automedicación con antibióticos, fomentando la educación y asegurando el cumplimiento terapéutico;

b) en los prescriptores y dispensadores, con formación sobre el uso apropiado de antimicrobianos, la elaboración de guías clínicas, y su cumplimiento por parte de los clínicos, la regulación profesional,

c) los hospitales, mediante la creación de programas de control de infección y de optimización de uso de antimicrobianos, vigilancia de consumo de antimicrobianos y realización de auditorías periódicas, elaboración de guías locales de tratamiento y mejora de los laboratorios de Microbiología que lideren todas las medidas anteriores.

d) los gobiernos y los sistemas sanitarios, con el objetivo de crear grupos de trabajo que establezcan líneas maestras de actuación en este contexto así como monitorizar el consumo de los antimicrobianos y medir el impacto que generen las estrategias desarrolladas .

En esta misma línea se enmarca la *Declaración de Chennai*(30), que es un documento de consenso elaborado por las principales sociedades científicas de la India con el objetivo de controlar las crecientes tasas de resistencias a antibióticos de este país. Los objetivos pasan por controlar la

venta de antibióticos sin prescripción médica, monitorizar el uso de antimicrobianos en el ámbito nosocomial, realizar auditorías diarias de uso de los antibióticos estratégicos, aumentar la calidad de los laboratorios de microbiología y elaborar un sistema nacional de vigilancia de resistencias.

Tanto la IDSA como los E-CDC han elaborado documentos (32) con un mismo objetivo: destacar la importancia de la crisis antibiótica y elaborar una serie de recomendaciones, dirigidas fundamentalmente a los legisladores y a la industria farmacéutica que facilite el desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos.

1.2. PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

Como se ha visto anteriormente, existe un amplio margen de mejora en el contexto del uso de antimicrobianos, con un 50 % de prescripciones mejorables. De hecho, en las publicaciones realizadas por las organizaciones anteriormente descritas (IDSA, E-CDC, declaración de Chennai) centradas en la crisis antibiótica se resalta la necesidad de realizar programas de mejora del uso de antimicrobianos (PROA en España - Programas de Optimización de tratamiento Antimicrobiano-, *antimicrobial stewardship programs* en el mundo anglosajón). La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) publicó en 2008 una guía clínica sobre cómo desarrollar estos programas a nivel hospitalario(23,33). En España, la

Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) han elaborado un documento de consenso sobre cómo diseñar estos programas, qué actividades realizar y cómo implementarlas(8). Este movimiento hacia la mejora del uso de los antimicrobianos también ha llegado a países en vías de desarrollo, entre los que cabe destacar nuevamente la Declaración de Chennai de la India(30) respaldada por las principales sociedades científicas del país. De forma global, los objetivos comunes a todos los PROA son aumentar las probabilidades de curación de los pacientes con infección, tratando de producir el menor número de eventos adversos (no sólo a nivel del paciente, sino también del microorganismo, evitando el desarrollo de resistencias) eligiendo el tratamiento más coste-eficaz. Finalmente, para que tengan posibilidades de éxito es necesario que estos programas dispongan del reconocimiento de la institución.

A pesar de que el objetivo último de estos programas es favorecer que la elección del tratamiento antimicrobiano sea el correcto para garantizar la supervivencia del paciente sin comprometer el desarrollo de resistencias en el futuro (no sólo en el paciente que recibe el tratamiento concreto), no debemos olvidar que la supervivencia del paciente no depende exclusivamente del correcto tratamiento antibiótico y, por ende, del PROA, sino que se ve influenciados por variables como la comorbilidad, la gravedad de la infección, etc. Debido a ello, la evaluación del uso de antimicrobianos y

las actividades desarrolladas por los PROA se realiza mediante indicadores de calidad y de proceso (indicación, dosis, vía de administración, calidad global, etc.)(33), que se pueden medir y se relacionan de forma directa con el consumo de antimicrobianos(34) y con la actividad desarrollada por los PROA. Estos indicadores también permiten comparaciones entre centros o entre distintas intervenciones de la misma institución. La mayor dificultad a la hora de trabajar con estos indicadores es la ausencia de estandarizar tal y cómo describen *Ibrahim et al*(35).

1.3 EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS

Como programas institucionales de mejora de la calidad del uso de antimicrobianos, los PROA necesitan priorizar sus actividades e intervenciones mediante la definición de objetivos verificables a través de indicadores de estructura, de proceso y de resultado. Para poder evaluar, monitorizar y optimizar el tratamiento antimicrobiano, es necesario conocer el uso que de ellos se hace en la institución(36). Son, por tanto, programas que se deben adaptar a la realidad de cada hospital mediante la selección de estrategias ajustadas a las necesidades del centro y a su contexto. Además, necesitan actualizarse según evolucionen dichas necesidades. Por ello, requieren evaluaciones periódicas que establezcan a) la dirección en que debe continuar y b) permita conocer el impacto de las acciones desarrolladas(8).

Para conseguir este objetivo (conocer cuál es la realidad de uso de los antimicrobianos en la institución, así como evaluar la influencia del PROA sobre la misma) existen distintas formas de evaluar y monitorizar el uso de antimicrobianos(37,38). La forma más frecuente es evaluando el consumo a través de datos agregados. Puede consistir en la cantidad de antibióticos comprados, dispensados o administrados. De esta forma se puede ver la evolución global del consumo de los antimicrobianos, por familias o por principio activo. Para su cálculo, se emplean, fundamentalmente 3 unidades de medida:

- Dosis diaria definida (DDD): para cada fármaco, es la dosis media de mantenimiento diaria utilizado para su principal indicación en adultos. Su valor viene definido para cada principio activo por el World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (39).
- Días de tratamiento (DDT): indica el número de días que un paciente ha recibido un fármaco sin tener en cuenta la cantidad empleada.
- Dosis diaria prescrita (DDP): es la dosis que habitualmente se emplea de un fármaco. Suelen emplearse las dosis recomendadas por guías locales.

Las DDD son útiles sobre todo para poder hacer comparaciones entre distintas instituciones. Por este motivo, suelen ser las más empleadas en las publicaciones. Sin embargo, en muchas ocasiones la DDD no

concuerta con la DDP de cada institución, por lo que es difícil inferir datos reales de uso de antibióticos, más allá de la propia definición de la DDD(37).

Estas unidades de medida se complementan con un denominador que suelen ser las estancias o los ingresos. Los resultados obtenidos en ambos casos no son excluyentes sino más bien son complementarios, dando una visión den distintas dimensiones de un mismo valor. Estas medidas, útiles como se ha citado para ver la evolución del consumo de forma agregada, no permite conocer cuál es el uso individualizado que se hace de los antimicrobianos.

Sin embargo, para elaborar un programa de mejora del uso de los antibióticos, es necesario saber el uso concreto que de estos se hace en la institución. Si bien las mediciones de datos agregados permiten conocer la evolución del consumo, es necesario realizar una evaluaciones de uso de antimicrobianos para conocer en profundidad las peculiaridades de cada institución, servicio, etc. en lo que a política antibiótica se refiere. Estas evaluaciones pueden ser de dos tipos fundamentalmente: a) de prevalencia o b) de calidad. En función de su temporalidad, se dividen en transversales o longitudinales. Los estudios longitudinales tienen como limitación muy importante la que requieren unconsumo de recursos muy elevado(40). Es por ello que el tipo de estudio que se suele realizar en este contexto son los estudios transversales de prevalencia.

1.3.1. EVALUACIÓN DE LA PREVALENCIA DE USO DE ANTIMICROBIANOS

Los estudios transversales de prevalencia de uso de antimicrobianos se emplean como herramienta para el análisis de las características de uso de los antimicrobianos y para el control de calidad interna de las estrategias emprendidas en el contexto de un PROA(41). En esta línea, existe en la literatura un amplio número de estudios transversales de prevalencia de uso de antimicrobianos. Abarcan desde el ámbito nosocomial al ambulatorio, desde estudios unicéntricos a continentales.

La European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net), perteneciente a los E-CDC, ha elaborado, a partir de un panel de expertos un protocolo para la realización de un estudio multicéntrico de ámbito europeo cuyos objetivos eran obtener un mapa de prevalencia del uso de antimicrobianos así como de las infecciones nosocomiales del continente. El estudio incluyó 231.459 pacientes de 947 hospitales de 24 países (42) Debido a que se trata de un protocolo consensuado por los E-CDC y a la magnitud del estudio, se ha convertido en el estándar para la realización de estudios transversales de prevalencia de uso de antimicrobianos. Las líneas más destacables de dicho protocolo son:

- Inclusión de todos los hospitales de agudos. Para la definición de este concepto, se empleó la vigente en cada nación participante. Se excluyeron las áreas de Urgencias y de larga estancia de los mismos. Se

realizó un proceso de selección sistematizado que aseguró que la muestra fuera representativa de la realidad de cada país.

- Los pacientes que se incluyeron fueron todos aquellos que se encontraban ingresados antes de las 8.00h y no habían sido dados de alta o trasladado de servicio en el momento de la evaluación.
- Cada unidad/servicio se evaluó en un mismo día. La ventana temporal en la que se debía evaluar cada institución no podía exceder las 3 semanas. En caso de que en una unidad/servicio se realizaran un elevado número de ingresos para procedimientos programados los lunes, se recomendaba realizar la evaluación un día distinto de la semana.
- Se recomendó que la evaluación fuera realizada por un miembro del equipo de control de infección del hospital así como el equipo responsable del paciente.
- Se elaboraron dos cursos sobre conceptos epidemiológicos y de análisis de datos para los evaluadores, uno para grupos grandes de un día de duración y otro de cinco días para grupos más pequeños.
- Del hospital se recogieron datos con el objetivo de conocer las características específicas del mismo (tipo, números de camas, altas, uso de solución alcohólica para el lavado de manos, enfermeras y médicos dedicados a control de infección).
- De todos los pacientes ingresados en el momento de la evaluación se registraron datos demográficos, epidemiológicos (comorbilidad, antecedentes quirúrgicos y relacionados con la utilización de dispositivos

durante el ingreso) así como datos relacionados con el servicio prescriptor. De los pacientes que estaban recibiendo tratamiento antibiótico se registraron a) antimicrobiano b) Vía de administración c) Indicación, d) foco infeccioso y d) justificación (si existía en la historia clínica). De los pacientes con infección se registró a) si la infección era nosocomial o no (y en caso de serlo, si lo fue en la propia institución o en otra), b) en caso de bacteriemia, cuál era el origen de la misma y c) los microorganismos aislados. La hoja de recogida de datos se muestra en la figura 2.

ECDC prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use



Form A. Patient-based data (standard protocol)

Patient data (to collect for all patients)

Hospital code

Ward name (abbreviated)/Unit ID

Ward specialty

Survey date: / / (dd/mm/yyyy)

Patient counter:

Age in years: years; age if < 2 years old: months

Sex: M F

Date of hospital admission: / / (dd/mm/yyyy)

Consultant/patient specialty:

Surgery since admission:

☐ No surgery ☐ Minimal invasive/non-NHSN surgery

☐ NHSN surgery ☐ Unknown

McCabe score:

☐ Non-fatal disease ☐ Ultimately fatal disease

☐ Rapidly fatal disease ☐ Unknown

Central vascular catheter: ☐ No ☐ Yes ☐ Unk

Peripheral vascular catheter: ☐ No ☐ Yes ☐ Unk

Urinary catheter: ☐ No ☐ Yes ☐ Unk

Intubation: ☐ No ☐ Yes ☐ Unk

Patient receives antimicrobial(s)⁽¹⁾: ☐ No ☐ Yes ☐ Unk

Patient has active HAI⁽²⁾: ☐ No ☐ Yes ☐ Unk

IF YES

Antimicrobial (generic or brand name)	Route	Indication	Diagnosis (site)	Reason in notes

Route: P: parenteral, O: oral, R: rectal, I: in halation. Indication: CI - LI - HI: treatment intention for community-acquired (CI), long-/intermediate-term care-acquired (LI), or acute hospital-acquired infection (HI); surgical prophylaxis: SP1: single dose, SP2: one day, SP3: > one day; MP: medical prophylaxis; O: other; UI: unknown indication. Diagnosis: see site list, only for treatment intention. Reason in notes: Y/N.

	HAI 1	HAI 2	HAI 3
Case definition code			
Relevant device in situ before onset ⁽³⁾	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown
Present at admission	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Date of onset ⁽⁴⁾	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Origin of infection	<input type="radio"/> current hospital <input type="radio"/> other hospital <input type="radio"/> other origin/unk	<input type="radio"/> current hospital <input type="radio"/> other hospital <input type="radio"/> other origin/unk	<input type="radio"/> current hospital <input type="radio"/> other hospital <input type="radio"/> other origin/unk
If BSI: source ⁽⁵⁾			
	MO code	R ⁽⁶⁾	MO code
Microorganism 1			
Microorganism 2			
Microorganism 3			

(1) At the time of the survey, except for surgical prophylaxis 24 hours before 8 a.m. on the day of the survey; if yes, fill in antimicrobial use data; (2) Infection with onset \geq Day 3, OR SSI criteria met (surgery in previous 30 days/1 year), OR discharged from acute care hospital < 48 hours ago, OR CDI and discharged from acute care hospital < 28 days ago OR onset < Day 3 after invasive device/procedure on D1 or D2] AND [HAI case criteria met on survey day OR patient is receiving (any) treatment for HAI AND case criteria are met between D1 of treatment and survey day; if yes, fill in HAI data.

(3) Relevant device use (intubation for PN, CVC/PVC for BSI, urinary catheter for UTI) within 48 hours before onset of infection (even intermittent use), seven days for UTI. (4) Only for infections not present at admission (dd/mm/yyyy). (5) C-CVC, C-PVC, S-PUL, S-UTI, S-DIG, S-SSI, S-SST, S-OTH, UO, UNK. (6) AMR marker 0, 1, 2 or 9, see table.

Figura 2. Hoja de recogida de datos por paciente del estudio del EARS-Net(42).

En el estudio publicado por los E-CDC en 2013 empleando la esta metodología, (42) se incluyeron un total de 231.459 pacientes ingresados en plantas convencionales y de críticos de 947 hospitales, como

citamos anteriormente. El porcentaje de pacientes que se encontraban recibiendo antimicrobianos en el análisis fue del 35.0% (con una rango por países entre el 21.4% y el 54.7%), con una media de 1.36 antimicrobianos por paciente: el 70.6% de ellos recibía 1, el 23.4% recibía 2 y el 5.7% recibía 3 o más. En la figura 3 se muestra la distribución de los antimicrobianos por la indicación que justificó su prescripción.

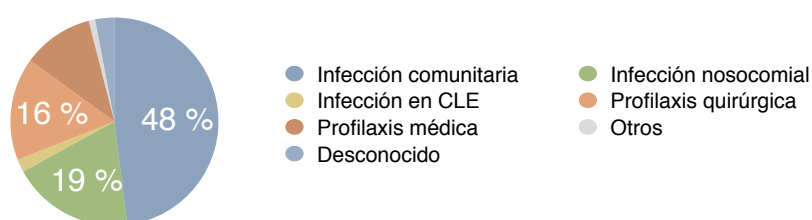


Figura 3. Distribución de antimicrobianos por su indicación. Adaptado del análisis de los ECDC del año 2013(42). CLE: Centros de larga estancia

El principio activo más prescrito fue amoxicilina-clavulánico (11% del total). La prevalencia de uso de antimicrobianos aumentó a medida que aumentaba el grado de complejidad del hospital, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$): en hospitales de primer nivel la prevalencia fue del 31.7%, en hospitales de segundo nivel del 35.8% y en hospitales de tercer nivel del 37.4%. La figura 4 muestra las diferencias de uso de antibióticos por países.

Otro estudio de evaluación de prevalencia publicado por *Robert J et al*(43) en 2009 analiza el uso de antimicrobianos de 38 hospitales franceses. De sus resultados destaca que: a) el 40.9% de los 3964 pacientes ingresados estaba recibiendo antimicrobianos (32.2% como tratamiento, 8.7% como profilaxis); b) el 75.3% recibían beta-lactámicos, el 22.1% cefalosporinas de 3ª ó 4ª generación, el 23.6% quinolonas, el 7.8%

carbapenemes y el 10.4% antifúngicos; y c) un 40% de los pacientes estaban recibiendo más de un fármaco.

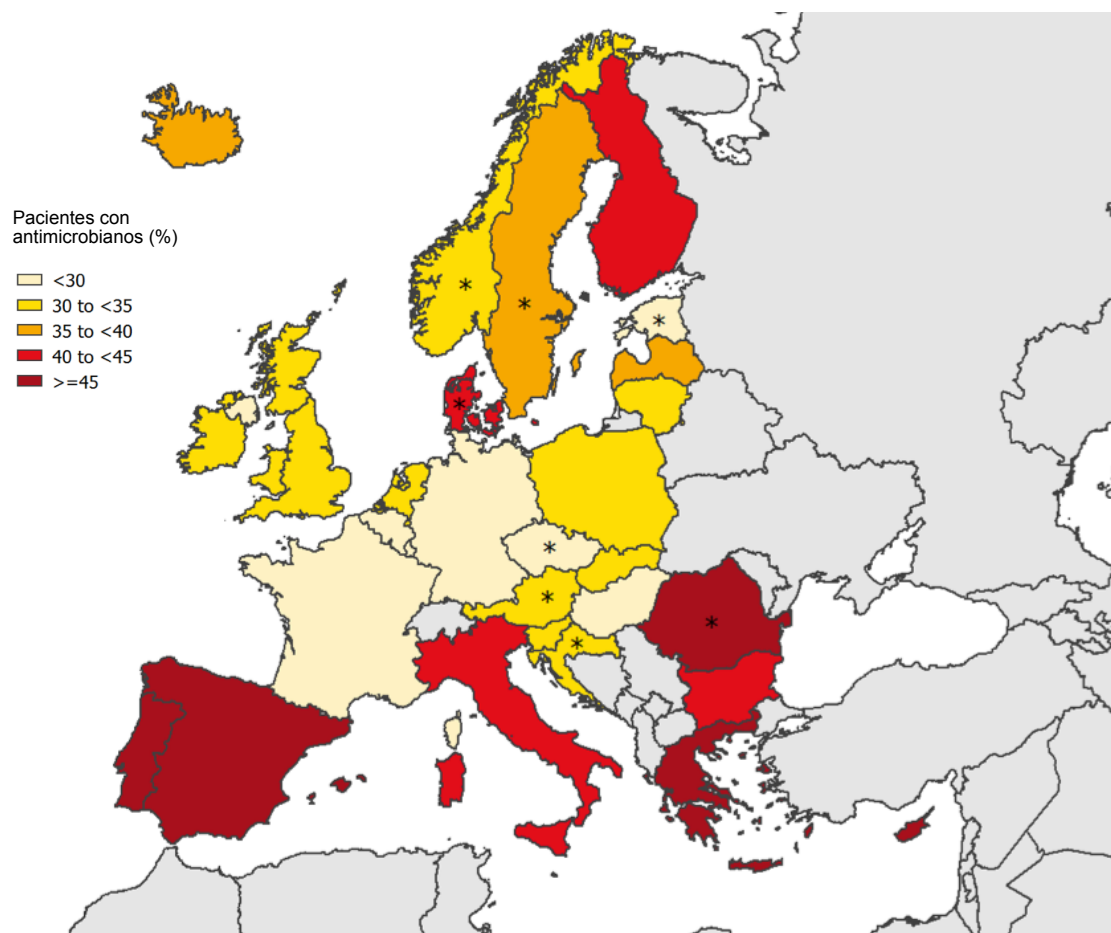


Figura 4. Prevalencia de uso de antimicrobianos por países. Tomado de ECDC 2013(42)

Aldeyab et al(44) realizaron un análisis de prevalencia de uso de antimicrobianos en 4 hospitales de segundo nivel de Irlanda del Norte con la metodología del ESAC-Net en el año 2009. De 1615 pacientes ingresados, el 32% estaba recibiendo antimicrobianos, con una media de 1.39 antibióticos por paciente. La indicación fue profiláctica en el 15.9% (quirúrgica en el 68.1% de los casos, médica en el 31.9%), y el tratamiento de una infección en el 84.1% restante. El 66.9% de las infecciones fueron adquiridas en la comunidad. La figura 5 muestra la distribución de los antimicrobianos por foco

de infección del estudio. El antibiótico más prescrito fue amoxicilina-clavulánico (21.6%), seguido de piperacilina-tazobactam (11.9%), otra penicilina con inhibidor de betalactamasa, con actividad frente a *P. aeruginosa*. Las cefalosporinas de 3ª generación se prescribieron en el 1% y los carbapenemes y las quinolonas en el 3.5% y el 3.9% de los pacientes respectivamente.

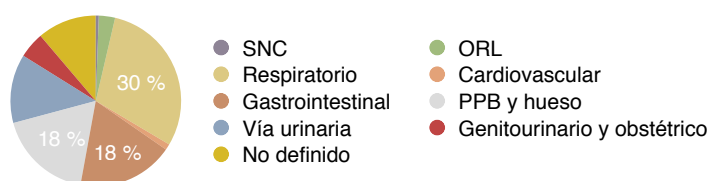


Figura 5. Distribución de los focos de infección en el estudio de Aldeyab et al(44). ORL: Otorrinolaringológico, PPB: Piel y partes blandas, SNC: Sistema nervioso central.

En Escocia, *Seaton et al*(45) realizaron un estudio de prevalencia en 10 hospitales empleando un protocolo desarrollado por el propio equipo investigador denominado Glasgow Antimicrobial Audit Tool (GAAT). Las principales diferencias con el protocolo de los E-CDC fueron 2: la primera, que se recogieron datos relacionados con la gravedad de la infección por la que estaba recibiendo antimicrobianos el paciente; y la segunda, que la homogeneidad en la recogida de datos se intentó asegurar mediante la elaboración de una guía sobre cómo evaluar y registrar los datos en el GAAT y mediante encuentros a demanda de los evaluadores de cada institución escocesa participante. La prevalencia de uso de antimicrobianos fue del 28.3% (1079 de 3826 pacientes), de los cuales el 35.3% era intravenoso. No se estudió la indicación para la que los estaban recibiendo. De los pacientes con tratamiento oral, el 28.2% había recibido tratamiento parenteral previamente. Los focos tratados por vía intravenosa fueron, en

orden de frecuencia: respiratorio (37.3%), piel y partes blandas (15.9%), infección intraabdominal (14.6%), infección profunda (8.7%), vía urinaria (6.6%), otros (5%). En un 9% de los casos no estaba documentado el foco tratado y en el 4% fue desconocido. Las cefalosporinas de 3ª generación fueron los fármacos más prescritos como grupo (28.3%) seguidas de las penicilinas (17.1%). El principio activo más usado fue amoxicilina-clavulánico (20.2%). Los fármacos antipseudomónicos se usaron en el 13.1% de los casos, siendo piperacilina-tazobactam el fármaco elegido en el 8.1%. Los glicopéptidos se prescribieron en el 18.6% de los pacientes.

Usluer et al(46) también realizaron un estudio de prevalencia de uso de antimicrobianos en Turquía. La muestra incluyó 18 hospitales de tercer nivel de dicho país. La metodología empleada fue desarrollada *ad hoc* para el estudio, si bien los datos recogidos fueron similares al del protocolo del E-CDC con una limitación importante: a pesar de que la evaluación fue realizada por infectólogos de cada institución no se especifica ningún método que garantizase la homogeneidad de la recogida de datos. De los 9471 pacientes ingresados, 2900 (30.6%) estaban recibiendo antimicrobianos. El 81% y el 52.5% de los pacientes ingresados en unidades de críticos quirúrgicas y médicas respectivamente estaban recibiendo antimicrobianos. En el 48.8% de los casos la indicación fue terapéutica, en el 44.2% profiláctica y en el 7% no se encontró indicación. De las terapéuticas, el 78.4% fue empírico y el 11.5% dirigido. En la tabla 2 se muestran los porcentajes de prescripción de las distintas familias de antimicrobianos.

Familia	%
Penicilinas	23.6
Cefalosporinas de 1ª generación	14.6
Cefalosporinas de 2ª generación	5.3
Cefalosporinas de 3ª generación	23.7
Cefalosporinas de 4ª generación	4.2
Aminoglucósidos	17.2
Carbapenemes	6.5
Glicopéptidos	4.8
Anaerobicidas*	9.9
Quinolonas	14.4
Macrólidos	3.0
Tetraciclinas	0.7
Antifúngicos	3.4

Tabla 2. Prescripción de familias de antimicrobianos en el estudio de Usluer et al(46).

Nos parece interesante destacar aquí el estudio de *Willemssen et al*(47) porque, aunque se realizó en una sola institución hospitalaria de Holanda con el objetivo de evaluar la idoneidad del tratamiento antimicrobiano en función a las guías locales de tratamiento antibiótico, se realizó un análisis transversal de prevalencia cada 6 meses durante 3 años. En total, el 22.9% del total de pacientes evaluados (4105) estaba recibiendo tratamiento antimicrobiano. Los antibióticos más empleados fueron amoxicilina clavulánico (33.2%), las penicilinas de espectro reducido (15.1%), cefalosporinas (11.3%) y quinolonas (11.1%). Los carbapenemes se emplearon en el 1.2%.

1.3.2. IMPORTANCIA DE LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO A NIVEL HOSPITALARIO

Un aspecto clave en el análisis que se debe hacer del uso de antimicrobianos, una vez medido el consumo de antimicrobianos, es la evaluación la calidad del uso de los mismos. Si, como es lógico pensar, la evaluación de la calidad se correlacionara con determinados parámetros de resultado clínico, ecológico o económico, la evaluación de la calidad permitirá detectar áreas de mejora del uso de los antimicrobianos en la institución o en un servicio concreto, así como elaborar programas específicos y, finalmente evaluar el impacto que dichos programas tienen(8) como ya hemos citado con anterioridad:

- a. Correlación de la calidad de la elección del antimicrobiano con el resultado clínico. Es plausible pensar que la elección correcta de la terapia antibiótica incidirá directamente en las posibilidades de curación/prevenición de la infección para la que se está empleando. Algunos estudios en pacientes con infecciones muy graves han correlacionado la idoneidad (espectro/actividad microbiológica) con la supervivencia de dichos pacientes. Es el caso del estudio de *Kumar et al*(48) en el que se observa cómo, en pacientes con sepsis grave, cada hora de retraso en el inicio del tratamiento antibiótico se asoció con un descenso de la supervivencia del 7.6% las primeras 6 horas, como se puede ver en la figura 6. El hecho de que la calidad del tratamiento antibiótico se correlacione con

pronóstico es una de las principales razones para medir y monitorizar la calidad del uso de antimicrobianos, siendo necesario validar otros aspectos de la calidad de la prescripción, más allá del espectro y no sólo en infecciones tan graves, utilizando variables de resultado menos "extremas" que la supervivencia.

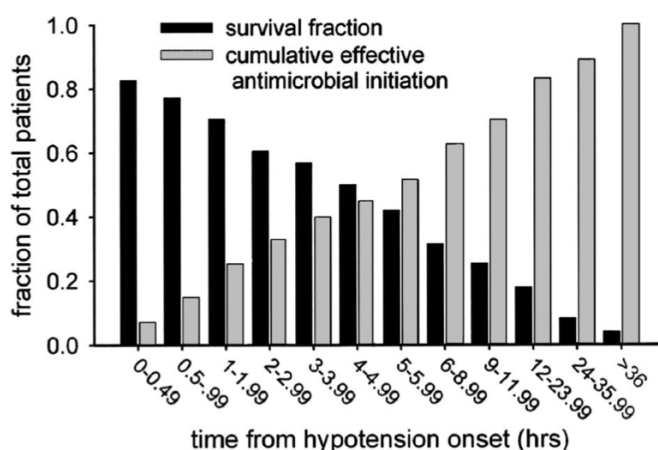


Figura 6. Efecto acumulado del inicio del antimicrobiano a partir del inicio de la hipotensión y supervivencia asociada. Tomado de Kumar et al(48).

- b. Correlación entre calidad de uso de antimicrobianos y desarrollo de resistencias: el uso de un espectro mayor de lo necesario podría favorecer la emergencia de resistencias. Ya se ha citado anteriormente estudios que demuestran que el uso de antimicrobianos conlleva, ineludiblemente, la aparición de resistencias. Por tanto, la selección incorrecta del espectro (sobre todo por exceso) tiene un impacto ecológico no deseable, al favorecer el desarrollo de resistencias que, con el espectro antimicrobiano correcto no se producirían.
- c. Coste. Es evidente que, en caso de existir posibilidad de elección entre varios principios activos que cumplan los criterios de eficacia,

espectro y efectos secundarios, sea elegido el que tenga una mejor relación coste/eficacia.

Ahora bien, para una correcta evaluación de la calidad debemos definir qué entendemos por tratamiento antimicrobiano óptimo. Se podría definir cómo aquel que, de todas las posibilidades y, por orden de prioridad sea: 1) el más eficaz para el foco en la dosis, ruta de administración y duración apropiadas, 2) que cubra todos los agentes infecciosos causales pero no más, 3) menos tóxico (efectos secundarios en el paciente y desarrollo de resistencias en el agente etiológico) y 4) menos caro(49,50). Todos estos son los aspectos que deberían ser evaluados en el contexto del análisis de la calidad de uso de los antimicrobianos(49,51).

Si bien es clara la necesidad de evaluación de la calidad del tratamiento antimicrobiano, son varias las dificultades que nos encontramos a la hora de realizarla:

1. La amplitud y abstracción de la definición de tratamiento óptimo: al ser tan amplia tiene una gran dificultad para el evaluador: para llegar a la conclusión de que el tratamiento es el adecuado, precisa evaluar una gran cantidad de dimensiones entre las que se encuentran: a) indicación, b) temporalidad, c) espectro, d) posología, e) duración; y f) eficiencia. En esta línea, I.C. Gyssens destaca, en su revisión sobre medida de calidad del uso de antimicrobianos(51), que los factores que se deben tener en

cuenta para decidir si un tratamiento es adecuado o no son muy numerosos, siendo un proceso extremadamente laborioso. Llegados a este punto, no conocemos ninguna sistemática de evaluación de la calidad del tratamiento antibiótico que incluya todos estos aspectos. Las sistemáticas de evaluación de la calidad del tratamiento antimicrobiano más aceptadas hasta la fecha son las de Kunin y Gyssens. En el estudio de *Kunin et al*(52) se desarrolló una clasificación de la idoneidad del tratamiento en relación con el criterio de los evaluadores (tabla 3) que se ha usado en otros estudios(53). Con esta clasificación, evaluaron durante un periodo de 3 meses todos los pacientes que ingresaron en su hospital y recibieron tratamiento antimicrobiano.

Categoría	Significado
1	De acuerdo con la existencia de indicación de uso de antimicrobiano (profiláctico o terapéutico) y con la posología
2	De acuerdo con la indicación de uso de antimicrobiano aunque no se puede demostrar una infección bacteriana grave
	Es discutible la existencia de indicación de profilaxis
3	Existe indicación de antimicrobianos, aunque se debería emplear otro fármaco
4	Existe indicación de uso de antimicrobianos aunque se debería emplear otra posología (dosis/intervalo)
5	No se está de acuerdo con la existencia de indicación de antimicrobianos. No se encuentra justificación para su administración .

Tabla 3. Clasificación de la calidad de uso de antimicrobianos. Adaptado de *Kunin et al*(52).

Por su parte, Gyssen(49) describe una metodología más exhaustiva que la de *Kunin*. En ella se realiza una revisión del tratamiento antimicrobiano por pasos, en el que, comenzando por los aspectos más importantes del mismo, se obtiene una categoría desde el 0 hasta el VI, tal y como se muestra en la figura 7.

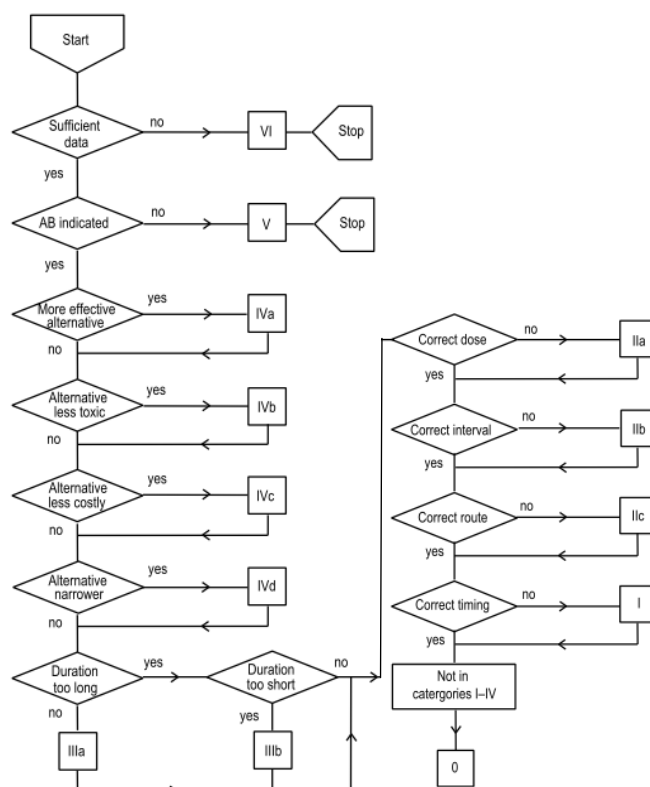


Figura 7. Algoritmo de evaluación de la calidad de la prescripción de antimicrobianos. Tomado de Gyssens(49).

2. Gold estándar. Es necesario tener un comparador que se establezca como referente para poder evaluar como apropiado o no el tratamiento antimicrobiano. Algunos autores utilizan como referente el criterio del evaluador. Otros autores emplean como referentes las guías clínicas publicadas(54,55). Si bien las limitaciones de darle categoría de gold estándar a los propios evaluadores es clara, en el contexto de las guías clínicas de enfermedades infecciosas ocurre algo similar, debiendo emplearse estos documentos como orientativos, siendo el clínico el que las adapte a la realidad de su institución (ecología local, política antibiótica previa, disponibilidad de antimicrobianos, etc.). Por ello, si no se tiene en cuenta este aspecto, se podrían considerar inapropiados algunos tratamientos que no lo son si se analiza el contexto en los que se prescriben. Además, no todas las recomendaciones gozan de un nivel de

evidencia elevado. En el estudio de *Khan et al*(56) se concluye que, tras analizar las guías clínicas publicadas por la IDSA entre 1994 y 2009, el 50% de las recomendaciones de las mismas tienen un nivel III de evidencia científica, es decir, se limitan a recomendaciones de expertos.

3. Indicadores de calidad. Otra forma de enfocar el problema es evaluar indicadores de calidad predefinidos, que pueden ser indicadores de calidad del proceso o del resultado. Los indicadores de proceso harían referencia al conjunto de medidas tomadas en el contexto del uso de antimicrobianos (toma de muestras microbiológicas, retirada de dispositivos, cirugía si es requerida, determinación de niveles de fármacos, etc.). De nuevo, determinar qué medidas se consideran mandatorias no siempre es tarea fácil, si recordamos la escasa evidencia científica que tienen las guías clínicas. Los indicadores de resultado, por su parte, se definirían como los obtenidos en relación a los objetivos planteados. La limitación en este caso sería establecer qué se considera resultado óptimo. Si bien la curación clínica, la ausencia de recurrencias y la ausencia de eventos secundarios son indicadores de resultado relacionados con la elección correcta de un tratamiento antibiótico, no se puede dejar de lado el hecho de que, en el contexto de las infecciones, dichos resultados se pueden alcanzar con distintos principios activos, no siendo todos ellos apropiados, ya sea por espectro, por selección de resistencias, por eficacia en el foco infeccioso o por coste excesivo.
4. El ámbito temporal. Como ya se ha citado, el tratamiento antimicrobiano es un proceso dinámico, que se debe adaptar a la situación clínica del

paciente, y ésta no es la misma al inicio de la infección que al final. En cada fase, el tratamiento responde a un objetivo distinto y la idoneidad por tanto puede variar dependiendo del momento en que se evalúe. Por ello, el análisis exhaustivo del tratamiento antimicrobiano debiera ser longitudinal, desde el inicio de la infección (y no del inicio del/los antimicrobiano/s) hasta la curación de la misma. Como se puede comprender, los recursos humanos y el tiempo necesarios para realizar de este modo la evaluación lo hacen inviable, por lo que el modelo de estudio más empleado es el de cortes transversales de prevalencia, asumiendo que se evaluarán tratamientos antibióticos en diferentes fases del proceso infeccioso.

Parece claro que no existe una metodología estándar para evaluar la calidad del uso de antimicrobianos ni tampoco una forma de evaluación que satisfaga todos los requerimientos para que sea óptima (que sea completa, sencilla de obtener y de analizar y fácilmente comparable). Por ello, la evaluación debe integrar el conocimiento de: a) la situación clínica completa del paciente, b) el contexto en el que tiene lugar la prescripción (hospital, ecología local, disponibilidad de antimicrobianos, etc.) y c) las recomendaciones realizadas por la comunidad científica. Y todo ello realizado mediante una metodología que permita realizarse en el contexto de un análisis transversal de prevalencia.

En los estudios realizados con el objetivo de conocer el uso apropiado o no que se hace de los antimicrobianos, la no idoneidad del tratamiento antibiótico puede llegar al 64% de las prescripciones antibióticas(40,57-59). En esta cifra se incluyen no sólo principios activos subóptimos, sino también tratamientos antibióticos sin indicación clara para su inicio, con valores que varían desde el 13 hasta el 36%.

La calidad de uso de antimicrobianos varía en función a la institución e, incluso, dentro del propio hospital. En este sentido, en el estudio de *Willemsen et al*(47) se consideraron subóptimos 37.4% de las prescripciones antimicrobianas: el 13.0% por no estar justificado el tratamiento antimicrobiano, el 14.9% por una elección incorrecta del principio activo y el 9.4% por una dosificación incorrecta. Los fármacos relacionados con un uso inapropiado fueron amoxicilina-clavulánico y las quinolonas, mientras que con el uso apropiado fueron cefalosporinas, penicilinas de espectro reducido, meropenem, metronidazol, y rifampicina. Las especialidades que se relacionaron con el uso incorrecto fueron Urología; Otorrinolaringología, Geriatria y Neurología. Por su parte, el estudio de *Seaton et al*(45) evaluó la calidad de la prescripción incluyendo la idoneidad de la ruta de administración a partir de un algoritmo predefinido. Se consideró que la vía empleada fue correcta en el 84% de los casos y que el agente elegido fue el idóneo en el 80% de los casos. El gold standard usado fue el criterio de los evaluadores. Finalmente, en el estudio de *Usluer et al*(46) se evaluó la indicación del tratamiento antibiótico. Se consideró clínicamente

apropiada en el 61.54% de los pacientes. En caso de disponer de resultado microbiológico (tratamiento dirigido) la cifra de tratamiento apropiado fue del 84.04%. En los tratamientos profilácticos, este porcentaje disminuyó al 52.46%. El método empleado para evaluar la calidad de la prescripción así como la indicación fue el criterio del evaluador a partir de la revisión de las historias clínicas y los resultados microbiológicos de cada paciente.

Esta variabilidad entre instituciones y/o servicios justifica que la evaluación de la calidad sea clave dentro del análisis global del uso de los antimicrobianos en el contexto de los PROA de cada institución. A partir de su conocimiento se podrá, por un lado, responder a las necesidades reales de la institución a partir del desarrollo de intervenciones específicas y, por otro, evaluar el impacto de las mismas (8).

1.4. PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

En el Hospital Universitario La Paz, la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, se creó en el año 2007. Es una unidad dependiente de los Servicios de Medicina Interna y Microbiología. Su actividad asistencial se desarrolla a partir de interconsultas realizadas por facultativos de todas las especialidades del hospital.

La actividad asistencial a demanda se complementa, desde el año 2010 con un PROA desarrollado por todos los facultativos de la Unidad (3 especialistas en Medicina Interna y un especialista en Microbiología) y, desde el año 2012 un facultativo investigador (contrato de investigación Río Hortega, convocatoria 2012) cuya actividad PROA se realiza en paralelo con la actividad asistencial diaria en forma de interconsulta y un farmacéutico a tiempo parcial que pertenece al Servicio de Farmacia.

El funcionamiento de dicho PROA se basa en la realización de auditorías diarias de todos los antimicrobianos considerados estratégicos por su impacto ecológico (amplio espectro, nuevos antimicrobianos, etc.). Cada miembro de la Unidad es responsable de realizar las auditorías (que genera el farmacéutico del equipo PROA) de los servicios de los que sea interconsultor. Una vez evaluada la alerta, se realiza consejo antibiótico no impositivo por medio de entrevista personal con el médico prescriptor o, en su defecto, mediante nota generada en el programa de prescripción electrónica del hospital (Farmatools®).

Desde el año 2010, no se han evaluado las características de prescripción de antimicrobianos del Hospital La Paz, tal y como recomiendan las guías anteriormente descritas (33), de forma que se pueda diseñar un programa específico que incida en las verdaderas necesidades desde el punto de vista de la optimización de antimicrobianos y que sea eficiente.

Además, es necesario conocer el impacto del PROA en la calidad de la terapia antimicrobiana de la institución.

El presente estudio transversal de prevalencia trata de dar respuesta a ambas situaciones: por un lado conocer el uso de los antimicrobianos que se hace en el Hospital Universitario La Paz; por otro, servir como estudio basal a partir del cual comparar los sucesivos análisis que se realicen en el tiempo para evaluar el impacto de los programas desarrollados en el contexto del PROA.

Debido al gran número de aspectos en que un PROA interviene, se propone, además, realizar un análisis de qué factores propios del paciente (comorbilidades, ingresos recientes, antibioterapia reciente, etc.), del proceso que justifica la prescripción de antimicrobianos (foco, gravedad de infección, grado nosocomialidad , etc...) y/o de la aproximación clínica realizada por parte de los facultativos (procedimientos invasivos, solicitud de muestra microbiológica, intervención quirúrgica, servicio responsable, etc.) se pudieran relacionar con una prescripción evaluada en el corte como incorrecta.

2. Objetivos

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio de corte de uso de antibióticos son:

1. Conocer la prevalencia de uso de antimicrobianos en el HULP.
2. Describir las características de los pacientes, las infecciones (origen epidemiológico, fuente de infección, gravedad y etiología) y los antimicrobianos (agente, posología) empleados en el HULP.
3. Realizar una aproximación a la calidad de la prescripción antimicrobiana en el HULP.
4. Identificar los factores asociados con la calidad de tratamiento antimicrobiano.
5. Detectar y priorizar áreas de mejora de la prescripción en el HULP, para diseñar actividades específicas en el contexto del PROA del hospital.

3. Material, pacientes y métodos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Para alcanzar los objetivos descritos se realizó un estudio transversal de prevalencia con evaluación de la calidad de prescripción antimicrobiana en pacientes ingresados en el Hospital Universitario La Paz (HULP), tomando como base la metodología propuesta por ESAC-Net del European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) (42,60).

3.2 HOSPITAL

El HULP es un centro hospitalario público de tercer nivel, perteneciente al Servicio Madrileño de Salud. Es el hospital de referencia del distrito sanitario norte de la Comunidad de Madrid (antigua área sanitaria nº5) que, en el año 2012 contaba con una población asignada (a partir de datos de tarjeta sanitaria individual) de 500.445 habitantes. El número de camas instaladas es de 1142, con un total de 47.514 altas en el año 2012 y consta de todas las especialidades médicas y quirúrgicas hospitalarias excepto Medicina Legal y Forense (61).

3.3 SELECCIÓN DE LAS FECHAS DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO TRANSVERSAL

Debido al impacto que la estacionalidad tiene en la prescripción de antimicrobianos (62-64), y dada la intención de continuar realizando estudios de prevalencia de consumo de antimicrobianos en el HULP, en el contexto del PROA-HULP, se seleccionó el mes de noviembre de 2013 para la realización del corte de uso de antibióticos.

3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

Siguiendo la metodología desarrollada por el E-CDC(42,65), se seleccionaron todos los pacientes que, el día seleccionado para la recogida de datos, se encontraban ingresados en planta de hospitalización de adultos antes de las 8.00 a.m., y estuvieran recibiendo algún antimicrobiano sistémico, ya fuera oral o parenteral, independientemente de cuál fuera su indicación (tratamiento profiláctico, empírico o dirigido) y no hubiera sido dado de alta en el momento de la recogida de datos. Si el paciente no se encontraba presente por haber sido trasladado a otro servicio médico, el registro del mismo se imputó al servicio prescriptor del/los antimicrobiano/s (figura 8).

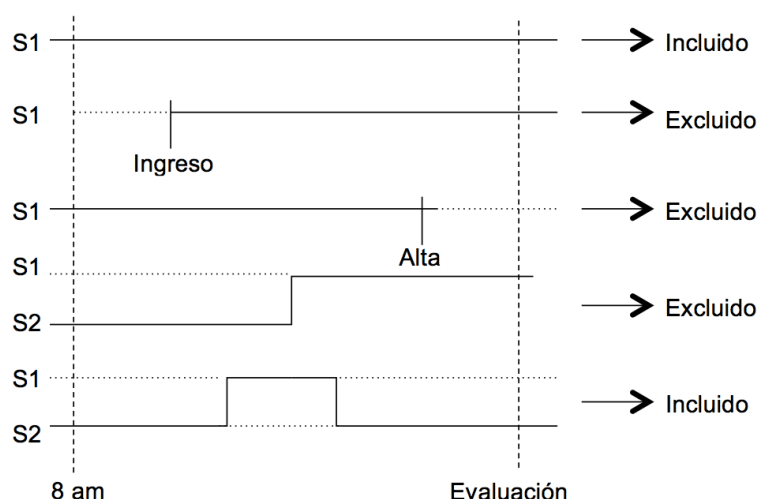


Figura 8. Criterios de inclusión de pacientes en función a su momento de ingreso.
S1: Servicio 1; S2: Servicio 2.

Debido a los objetivos del estudio y la utilidad del mismo (permitir el desarrollo de un PROA en plantas de hospitalización convencional del HULP) se excluyeron los pacientes que, aún estando recibiendo antimicrobianos, se encontrasen en el Servicio de Urgencias en Unidades de Críticos o en Reanimaciones post-quirúrgicas así como pacientes que, inicialmente seleccionados por estar recibiendo antimicrobianos, habían sido dados de alta en el momento de la evaluación o, por el contrario, ingresaron posteriormente a la selección de pacientes a las 8 am, como se puede ver en la figura 8.

Se consideraron antimicrobianos sistémicos todos aquellos que se encuentran incluidos en las secciones J01 (antibacterianos sistémicos), J02 (antimicóticos sistémicos) y J04 (antimicobacterianos no incluidos en la sección J01) de la clasificación *Anatomical Therapeutic Chemical* de la Organización Mundial de la Salud(66). Se decidió excluir las secciones J05

(antivirales), A07AA (antiinfecciosos intestinales), y D01BA (antifúngicos dermatológicos) por no encontrarse dentro de los objetivos del PROA-HULP. Igualmente, por no tratarse de antimicrobianos, se excluyeron las secciones J06 (inmunoglobulinas) y J07 (vacunas) (66).

3.5. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

Con la intención de lograr una aproximación más clínica a la prescripción de antimicrobianos se realizó una división por grupos en función de su principal contexto de utilización, teniendo en cuenta fundamentalmente, el espectro y principales indicaciones. Aún asumiendo que no está exenta de subjetividad, esta división responde a una perspectiva más clínica y, por tanto, más práctica, que la clasificación tradicional ATC que sólo tiene en cuenta la familia química a la que pertenecen. Como es evidente, existen principios activos que pueden emplearse en varias categorías. En estos casos, se ha seleccionado la correspondiente al uso mayoritario:

- Grupo 1. Antibióticos para tratamientos dirigidos/profilaxis:

Amoxicilina, Ampicilina, Bencilpenicilina, Bencilpenicilina benzatina, Bencilpenicilina procaína-benzatina, Bencilpenicilina procaína, Cefazolina, Clindamicina, Cloxacilina, Fosfomicina, Fosfomicina/Trometamol, Gentamicina, Nitrofurantoína, Sulfametoxazol/Trimetoprim, Trimetoprim.

- Grupo 2. Antibióticos utilizados fundamentalmente para el tratamiento empírico de infecciones comunitarias: Amoxicilina/clavulánico,

Azitromicina, Cefixima, Cefotaxima, Ceftriaxona, Cefuroxima, Cefuroxima axetilo, Ciprofloxacino, Claritromicina, Doxiciclina, Eritromicina, Ertapenem, Levofloxacino, Minociclina, Norfloxacino.

- Grupo 3. Antibióticos utilizados para tratar bacterias gram negativas resistentes (*Pseudomonas aeruginosa*, *A. baumannii*, Enterobacterias productoras de BLEE, Enterobacterias productoras de carbapenemasas) : Amikacina, Aztreonam, Cefepime, Ceftazidima, Colistina, Imipenem, Meropenem, Piperacilina/Tazobactam, Tobramicina, Tigeciclina.

- Grupo 4. Antibióticos utilizados para tratar bacterias gram positivas resistentes a β -lactámicos (SARM, estafilococos coagulasa negativa resistentes a meticilina, enterococos resistentes a ampicilina, etc): Daptomicina, Linezolid, Teicoplanina, Vancomicina.

- Grupo 5. Antifúngicos de espectro reducido: Fluconazol.

- Grupo 6: Antifúngicos de amplio espectro: Anfotericina B liposomal, Anidulafungina, Caspofungina, Micafungina, Voriconazol.

3.6 FUENTES DE INFORMACIÓN

El acceso a los datos se realizó a través de la historia clínica del paciente, sin contacto directo con este o con el prescriptor. Además se usaron las siguientes aplicaciones informáticas del Hospital Universitario La Paz:

- *Estación Clínica* (gestión clínica)

- *Farmatools* ® (sistema de prescripción electrónica)
- *Gacela* ® (gestión de Enfermería)
- *Horus* ® (datos clínicos externos al Hospital Universitario La Paz)

Debido a que se trataba de una evaluación sin intervención, en ningún momento se procedió a la valoración clínica de los pacientes a pie de cama ni a la interacción con los facultativos responsables del paciente.

3.7 EQUIPOS DE RECOGIDA DE DATOS

Para realizar el estudio se crearon 4 equipos formados por 11 residentes de las especialidades de Medicina Interna (8) y Microbiología (3) que participaron voluntariamente en el proyecto. Todos ellos se encontraban, al menos, en su tercer año de formación y habían rotado previamente por la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (UEIMC) del HULP.

Una vez se tuvo conocimiento de los residentes que formarían parte del estudio, su distribución en los diferentes equipos se realizó con 2 objetivos: 1) que en cada uno de ellos hubiera un residente del Servicio de Microbiología y 2) que los pertenecientes a Medicina Interna se distribuyeran de forma homogénea de acuerdo a su año de formación. Estos objetivos se

cumplieron al completo excepto en un equipo en que no hubo residente de Microbiología. La distribución por equipos y servicios evaluados se muestra en la tabla 4 (distribución de equipos).

Grupo	Servicios evaluados
Grupo 1	Neurocirugía, Cirugía Vascular, Cirugía general, Nefrología, Medicina Interna, Traumatología, Psiquiatría, Ginecología
Grupo 2	Cardiología, Cirugía general, Neumología, Medicina Interna, Cirugía torácica, Urología, Oftalmología y Oncologías médica y radioterápica
Grupo 3	Cardiología, Digestivo, Hematología, Neurología, Geriátría y Reumatología
Grupo 4	Cirugía general, Unidad de Paliativos, Otorrinolaringología, Cirugía maxilofacial, Medicina Interna, Traumatología, Cirugía plástica y Obstetricia

Tabla 4. Distribución de servicios por grupos de evaluadores.

Antes de proceder con la recogida de datos, se realizó un curso específico de 5 horas de duración para garantizar una formación homogénea en la evaluación de prescripciones de antimicrobianos. El curso fue impartido por miembros de la UEIMC, cuya labor asistencial en forma de interconsulta a demanda es completada desde hace varios años con el desarrollo del PROA-HULP. Cada grupo fue coordinado por un miembro de la UEIMC que, a su vez, ejerció de control de calidad como se especificará más adelante.

Durante el proceso de recogida de datos, cada coordinador de grupo disponía de un teléfono móvil con el que poder dar respuesta a las posibles dudas surgidas durante la recogida de datos. Además, al finalizar ésta, se ponían en común los casos que planteaban algún tipo de duda para, de forma consensuada, completar el registro.

3.8 PROGRAMACIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LOS DIFERENTES SERVICIOS O UNIDADES

Siguiendo los principios señalados por EARS-Net(42), se programó de tal modo la evaluación de todos los servicios asistenciales incluidos que se pudiera realizar en dos semanas. La distribución de servicios por equipos se realizó de forma que la carga de trabajo fuera lo más equitativa posible para los equipos y siempre respetando que cada servicio/ unidad de hospitalización fuera evaluado en un mismo día, tal y como recomienda EARS-Net. En el caso de servicios con mayor número de pacientes ingresados (como es el caso de Cirugía General, Medicina Interna o Traumatología), las distintas unidades en que están divididas se evaluaron el mismo día por distintos grupos con el objetivo de garantizar que cada servicio fuera evaluado en un único día. Además, en el caso de servicios quirúrgicos, se evitaron los lunes, debido al alto porcentaje de ingresos programados que en dichos servicios se producen en ese día de la semana.

3.9 SELECCIÓN DE PACIENTES

Durante el periodo de evaluación, el farmacéutico miembro del equipo investigador seleccionó diariamente todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión de los Servicios/Unidades correspondientes según la programación por equipos y día a través del

sistema de alertas de prescripción, conectado con Farmatools ®.

Posteriormente, la lista de los pacientes resultantes era distribuida por los coordinadores a los equipos evaluadores. El número de identificación de cada paciente se asignó de forma consecutiva en función al orden establecido por la lista realizada por el farmacéutico que, a su vez, se generaba de forma automática a partir del número de cama (en orden ascendente) de los pacientes (en caso de existir distintas plantas, estas, a su vez, se ordenaron ascendentemente).

3.10 VARIABLES. DEFINICIONES.

Las variables registradas fueron:

A. Filiación del paciente

- a. Servicio. En el cual se encuentra el paciente ingresado y es el responsable de la prescripción y asistencia del paciente.
- b. Fecha de evaluación. Día en que se realizó la evaluación del paciente.

Fecha de ingreso en el hospital (en caso de no ser un ingreso programado, es la fecha en que el paciente ingresó en el Servicio de Urgencias).

- d. Ubicación. Planta, número de habitación y de cama en la que se encuentra el paciente.
- e. Fecha de nacimiento.

- f. Interconsulta UEIMC. Especifica si se había realizado interconsulta a la UEIMC por el proceso infeccioso que se evaluaba. Las posibilidades era:
 - i. No. No se realizó interconsulta.
 - ii. Activa. Interconsulta abierta en el momento de la evaluación.
 - iii. Cerrada. Se realizó interconsulta por el proceso evaluado pero se había finalizado el seguimiento.
- g. Tipo de ingreso:
 - i. Médico urgente: ingreso en especialidad médica procedente del Servicio de Urgencias.
 - ii. Médico programado: ingreso en especialidad médica de forma programada.
 - iii. Quirúrgico urgente: ingreso en especialidad quirúrgica o médico-quirúrgica procedente del S. Urgencias.
 - iv. Quirúrgico programado: ingreso programado en especialidad quirúrgica o médico-quirúrgica.

B. Antecedentes médicos de interés

- a. Alergia a β -lactámicos:
 - i. No. No existen datos en la historia clínica del paciente de alergia a este grupo de antimicrobianos.
 - ii. Dudosa. Está recogido en la historia pero los datos de que se disponen hacen dudar de que realmente se trate

de una alergia real (evento adverso distinto de alergia, como diarrea, náuseas, vómitos, etc.).

iii. Sí, sin pruebas. Se recoge en la historia clínica del paciente el antecedente de alergia pero no existe registro en el sistema de pruebas de alergia realizadas.

iv. Sí, con pruebas. Existen datos documentados de la alergia a β -lactámicos en alguna de las aplicaciones o en la historia clínica del paciente.

b. Antecedentes/Comorbilidad. Se recogieron todas las variables incluidas en el índice de comorbilidad de Charlson así como las siguientes variables: trasplante de órgano sólido, tratamiento corticoideo (dosis mayor de 1 mg/Kg/día durante más de un mes de prednisona o equivalente), tratamiento biológico y otros inmunodepresores.

C. Proceso infeccioso actual: Evento o circunstancia que condiciona la prescripción de antimicrobianos.

a. Gravedad sistémica del proceso infeccioso actual:

i. No infección: no se encuentran datos compatibles con un proceso infeccioso.

ii. Infección localizada.

iii. Sepsis: el paciente cumple criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) como consecuencia de una infección.

- Criterios de SIRS: Debe cumplir al menos dos de los siguientes:
 - a. Temperatura < 36 ó $> 38^{\circ}\text{C}$.
 - b. Frecuencia Cardíaca > 90 lpm.
 - c. Frecuencia Respiratoria > 20 rpm. ó $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg.
 - d. Recuento leucocitario > 12.000 mm³ ó < 4.000 mm³ ó $> 10\%$ de cayados.

iv. Sepsis grave: sepsis con cualquiera de los siguientes criterios:

1. Disfunción aguda de uno o más órganos.
2. Hipoperfusión/hiperlactacidemia.
3. Hipotensión transitoria o persistente.

v. Shock séptico: Sepsis grave con hipotensión refractaria a fluidoterapia que precisa de aminas vasoactivas.

b. Intervenciones invasivas al inicio de la infección, entendidas como los procedimientos médicos o quirúrgicos a que se encontraba sometido el paciente durante el ingreso en el momento del desarrollo de la infección. Se consideraron los siguientes:

- Catéter venoso central de corta duración, catéter venoso central de larga duración, vía venosa periférica, drenaje quirúrgico, ventilación mecánica, cirugía en los 3 meses previos, drenaje ventricular externo, politraumatismo, sondaje vesical.

c. Factores de riesgo para complicación de la infección:

Circunstancias previas al momento de la infección o presentes durante el curso de la misma y que pudieran asociarse con una mayor probabilidad de fracaso terapéutico o de recurrencia del proceso infeccioso:

- Neutropenia, infección profunda/absceso, infección endovascular, inmunodepresión, material protésico, recurrencia, otros.

d. Factores de riesgo para infección por microorganismo

multirresistente(67-70): circunstancias presentes en el inicio de la infección o en los antecedentes recientes de los pacientes asociadas con una mayor probabilidad de infección por microorganismos con alguna resistencia a los antimicrobianos.

Antibioterapia en los tres meses previos, ingreso en los tres meses previos, estancia en área de críticos en el mes previo, colonización o infección por microorganismo multirresistente previa conocida.

- e. Síndromes infecciosos. Se registró en este apartado el proceso infeccioso evaluado. Se asumió el diagnóstico del equipo asistencial responsable del paciente en caso de que así estuviera descrito en la historia clínica del paciente. En caso de no ser así, se especificaba el más probable según los datos disponibles de la historia clínica y pruebas complementarias por parte del equipo evaluador.

D. Evaluación de aspectos relacionados con la calidad de la antibioterapia

La evaluación del tratamiento antimicrobiano incluyó los siguientes aspectos: a) abordaje diagnóstico microbiológico b) evaluación global del tratamiento antimicrobiano c) evaluación individualizada de cada uno de los antimicrobianos prescritos.

a. Abordaje diagnóstico microbiológico:

- i. Abordaje diagnóstico planteado. Se registró la solicitud de las determinaciones microbiológicas solicitadas por el equipo prescriptor en el curso del proceso infeccioso evaluado.
- ii. Determinaciones microbiológicas potencialmente útiles no realizadas. En este apartado se señalaron todas las pruebas microbiológicas que, potencialmente útiles a criterio de los evaluadores, deberían haber sido solicitadas pero no lo fueron.

b. Evaluación global de la calidad del tratamiento antimicrobiano.

Se evaluó de forma global el tratamiento antimicrobiano prescrito considerando todos los antimicrobianos presentes en el momento de la evaluación atendiendo a las siguientes variables:

- Indicación en el momento de inicio del tratamiento:

a. Tratamiento antimicrobiano indicado: Se consideró justificada la administración de tratamiento antibiótico cuando el prescriptor señalara la existencia de un diagnóstico cierto o de probabilidad cuyo tratamiento requiera la utilización de antimicrobianos. En ausencia de indicación por parte del prescriptor se consideró que la presencia de criterios de SIRS en ausencia de una causa alternativa que lo justifique.

b. Tratamiento antimicrobiano no indicado: cuando tras la evaluación del caso, no se cumplieran los criterios anteriores.

c. Tratamiento antimicrobiano de indicación dudosa: cuando existiera una discrepancia entre el criterio del clínico responsable del paciente y los evaluadores, no pudiendo descartarse la necesidad de antimicrobianos.

- Tipo de tratamiento según su objetivo. La utilización de cada uno de los antimicrobianos se clasificó en tres categorías en función del

objetivo terapéutico a perseguir. Para la evaluación de este parámetro se siguieron las recomendaciones de la guía de tratamiento antimicrobiano del HULP, teniendo en cuenta el criterio del equipo evaluador cuando la información contenida en dichas guías fue insuficiente para concretar la evaluación. Las categorías contempladas fueron:

1. Tratamiento Empírico: cuando no existían resultados microbiológicos que permitan guiar el tratamiento en función de los mismos.
 2. Tratamiento Dirigido: existen pruebas microbiológicas que permitirían dirigir el tratamiento antimicrobiano.
 3. Profilaxis antimicrobiana: el antimicrobiano se inició para prevenir una infección (prequirúrgico, profilaxis en pacientes inmunodeprimidos).
- Inicio de antibioterapia. Se evaluó la idoneidad del momento del inicio de antibioterapia en relación con el síndrome infeccioso del paciente y la gravedad de la presentación. Se consideró que el tratamiento antimicrobiano era tardío cuando transcurrieron más de 1 hora desde la presentación en casos de sepsis grave/shock séptico, más de 12 horas en el caso de sepsis no grave. En el caso de la infección localizada, la valoración fue a criterio del evaluador, en función al síndrome clínico y los condicionantes del mismo. En el caso de tratamientos profilácticos (no infección) se consideró

inapropiado si el inicio de la antibioterapia se realizó más allá de la primera hora de la incisión quirúrgica.

- Espectro de la antibioterapia para microorganismos gram positivos, gram negativos y hongos. El patrón de referencia utilizado para evaluar la adecuación del espectro antimicrobiano fue la guía de tratamiento antimicrobiano empírico y dirigido del HULP. Esta guía tiene en cuenta el síndrome infeccioso, la gravedad y los factores de riesgo de microorganismos multirresistentes más habituales en nuestro entorno. Cuando las circunstancias relacionadas con el proceso infeccioso del paciente no aparecían incluidas en dicha guía, esta variable fue evaluada siguiendo el criterio del equipo evaluador. El espectro antimicrobiano de cada fármaco se analizó desde la siguiente perspectiva: a) Actividad frente a microorganismos gram positivos b) Actividad frente a microorganismos gram negativos y c) Actividad antifúngica. La actividad microbiológica se clasificó en las siguientes categorías:
 - a. Apropiado: el espectro del antimicrobiano es acorde al espectro que sería necesario cubrir.
 - b. Excesivo: la cobertura es mayor de la necesaria
 - c. Escaso: el espectro es menor del necesario.
 - d. No necesario.
- Foco. Se evaluó si los antimicrobianos seleccionados suponían una opción terapéutica apropiada o inapropiada para el síndrome infeccioso evaluado (foco de infección) atendiendo fundamentalmente a factores PK/PD. Cuando el antimicrobiano

utilizado era el recomendado por la guía terapéutica del hospital se consideró que era apropiado. Cuando el antimicrobiano seleccionado no estaba contemplado en la guía antimicrobiana para dicho síndrome infeccioso o cuando éste no era evidente se siguió el criterio del equipo evaluador.

- Adherencia al protocolo hospitalario. Cuando los antimicrobianos empleados para el síndrome infeccioso coincidieron con los recomendados por la guía antimicrobiana HULP se consideró que el tratamiento se adhería a las recomendaciones. Cuando el tratamiento evaluado no coincidía con las recomendaciones de la guía antimicrobiana hospitalaria se dejó a criterio del equipo evaluador quien lo consideró bien como no apropiado o como no evaluable.
- Clasificación jerarquizada de la antibioterapia en función de la calidad. Se realizó una clasificación en función de la calidad, siguiendo el patrón que describe *Gyssens et al*(49,71) de una forma más simplificada, a partir del algoritmo que se muestra en la figura 9 y teniendo en cuenta las definiciones anteriormente descritas.
- Evaluación individualizada de cada uno de los antimicrobianos prescritos. Se registraron los siguientes datos de cada uno de los antimicrobianos prescritos en el momento de la evaluación:

1. Principio activo.

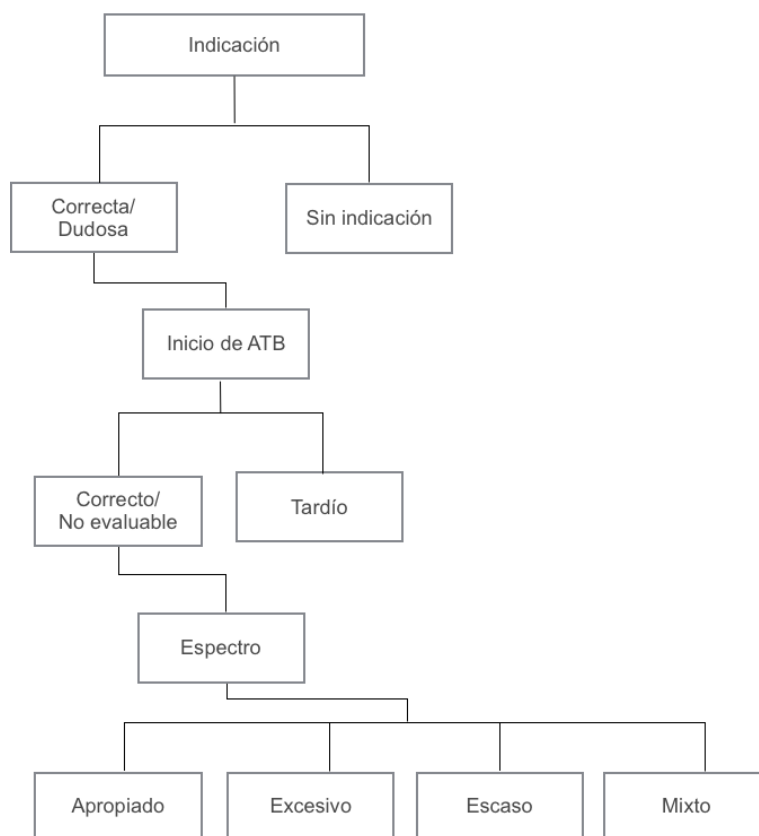


Figura 9. Algoritmo para la clasificación de la calidad de la prescripción de antimicrobianos

2. Espectro/Actividad microbiológica: Se siguieron los mismos criterios que para la evaluación global de la antibioterapia pero, en este caso, evaluando cada principio activo por separado, clasificando la actividad microbiológica en las mismas categorías:

- a. Apropiado: el espectro del antimicrobiano es acorde al espectro que sería necesario cubrir.
- b. Excesivo: la cobertura es mayor de la necesaria.
- c. Escaso: el espectro es menor del necesario.
- d. No necesario.

3. La dosis, definida como la cantidad de antimicrobiano prescrita para cada una de las administraciones diarias se clasificó en:
 - a. Excesiva: la dosis prescrita fue mayor que la recomendada para el principio activo y las características de ajuste que tenía el paciente
 - b. Correcta: dosis del antimicrobiano acorde a las necesidades del paciente en función de sus circunstancias concretas de ajuste.
 - c. Escasa: dosis administrada menor de la recomendada para el paciente.
4. Intervalo: definido como el período de tiempo entre las dosis recibidas de cada fármaco se consideró como:
 - a. Estrecho: período de tiempo menor que el recomendable dado el fármaco y las circunstancias de ajuste presentes en el paciente
 - b. Amplio: período de tiempo mayor que el recomendable
 - c. Apropiado: período de tiempo ajustado al fármaco y a las circunstancias del paciente.
5. Duración. Se consideró que la duración del fármaco antimicrobiano era excesiva cuando excedía en más de un 20% la indicada en la guía de tratamiento antimicrobiano del HULP. Esta duración es orientativa, siendo válida en aquellas circunstancias en que se

produce una evolución clínica y analítica satisfactoria.

Cuando la duración del tratamiento antimicrobiano del proceso infeccioso no estuvo incluida en la guía, se siguió el criterio del equipo evaluador.

3.11 ESTADÍSTICA

Para tratar de dar respuesta a los objetivos del estudio, en primer lugar se describió:

- la prevalencia de uso de antimicrobianos de forma global y por áreas hospitalarias
- las características de los pacientes que recibían antimicrobianos y de las infecciones que condicionaban su utilización
- los diferentes parámetros de evaluación de la calidad de tratamiento antimicrobiano mencionados anteriormente

Para el análisis descriptivo, las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas fueron presentadas como medias \pm desviación típica si se distribuían normalmente y como medianas y rangos intercuartílicos en caso de que la distribución no cumpliera criterios de normalidad.

Para el análisis comparativo, se realizó un análisis univariante para el que se se definieron variables independientes potencialmente relacionadas con la calidad del tratamiento antimicrobiano:

A. Relacionadas con el paciente:

- I. Comorbilidad: Charlson
- II. Factores de riesgo de resistencia (descritos anteriormente)

B. Relacionados con la infección

- I. Foco
- II. Gravedad
- III. Origen de la infección

C. Relacionados con el prescriptor

- I. Servicio
- II. Calidad del diagnóstico microbiológico

D. Relacionados con el tipo de tratamiento

- I. Empírico
- II. Dirigido
- III. Profiláctico

Las variables dependientes relacionadas con la calidad de la prescripción fueron:

- A. Indicada/no indicada
- B. Inicio correcto/incorrecto
- C. Espectro correcto/excesivo/escaso

Para las variables dependientes “Espectro correcto/excesivo/escaso” se excluyó la evaluación de los tratamientos antifúngicos por su tamaño muestral pequeño. Para considerar un espectro correcto, debían coincidir la evaluación correcta tanto para microorganismos gram positivos como gram negativos, o bien que fuera correcta para uno de ellos y no necesaria para el otro. De forma análoga se categorizaron los tratamientos en excesivos y escasos.

El análisis univariante se realizó para cada variable dependiente empleando el test exacto de Fisher y el test χ^2 para variables cualitativas y el test de la T de student y el test de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas. Aquellas variables que obtuvieran una significación estadística con un error $\alpha < 0.1$ y que fueran plausibles se incluyeron en un análisis multivariante, para el que se empleó la regresión logística múltiple. Se consideró significación estadística cuando el error alfa fue menor del 5%.

El análisis estadístico se realizó empleando el paquete informático SPSS versión 20.0 (SPSS, Chicago, Illinois, EEUU).

4. Resultados

4. RESULTADOS

4.1 PROGRAMACIÓN DE EVALUACIÓN DE SERVICIOS Y UNIDADES

El estudio de prevalencia se realizó entre el día 11 y el 22 de noviembre de 2013 . La distribución de la evaluación de los diferentes servicios durante este período se indica en la tabla 5.

	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
Semana del 11 al 15 de noviembre	Neurocirugía Cirugía Vascular Cardiología	Cirugía General Neurología Geriatría	Cirugía Torácica Urología Paliativos Reumatología	Traumatología Psiquiatría Ginecología	Neumología
Semana del 18 al 22 de noviembre	Medicina Interna Hematología	ORL Cirugía MXF Nefrología	Digestivo Obstetricia	Oncología Médica Oncología RTP	Psiquiatría Ginecología

Tabla 5. Calendario de evaluación de los servicios o unidades. MXF: Maxilofacial, ORL: Otorrinolaringología, RTP: radioterápica

4.2 PREVALENCIA DE USO DE ANTIMICROBIANOS EN EL HULP

En las unidades analizadas se identificaron 527 pacientes ingresados y con prescripción electrónica en el momento del análisis, de los cuales 246 (46.7%) estaban recibiendo al menos un antimicrobiano por vía sistémica. La distribución de pacientes por tipo de servicio se muestra en las Figura 10 y 11, destacando que más de la mitad se encontraba ingresado en servicios médicos.

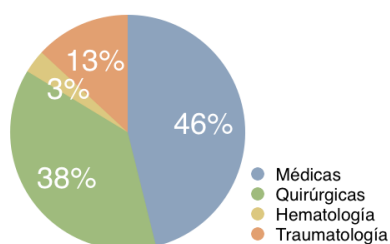


Figura 10. Distribución de pacientes ingresados (con o sin antimicrobianos) por tipo de servicio.

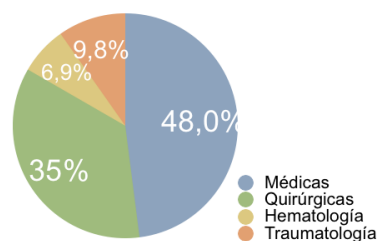


Figura 11. Distribución de pacientes con antimicrobianos por tipo de servicio (porcentaje con respecto del total de pacientes).

Evaluada la prescripción por servicios, el porcentaje de pacientes con antimicrobianos osciló entre el 100% de los pacientes de Hematología y el 8.3% de Cirugía Cardíaca. Los servicios más prescriptores fueron: Hematología, 100% de los pacientes; Cirugía Plástica, 84.2%; Urología, 81.8%; Neumología, 77.8%; y Geriatria 75%, mientras que los menos prescriptores: Cirugía Cardíaca 8.3%, Ginecología y obstetricia, 19%; Cardiología, 23.4%; Oncología, 23.7% y Neurocirugía, 25%. Por su parte, en los 5 servicios con más pacientes ingresados, la prevalencia de uso de antimicrobianos fue: Cirugía General, 43.5% (30 pacientes de 69 ingresados), Traumatología, 34.8% (24 de 69), Medicina Interna, 49.2% (30 de 61), Cardiología, 23.4% (11 de 47) y Oncología, 31.0% (9 de 29 pacientes). La distribución de todos los pacientes en función al servicio responsable de la prescripción de los antimicrobianos se muestra en la figura 12. En la tabla 6 se muestra la distribución por servicios de los pacientes que tenían prescritos más de 2 antibióticos, donde destaca el servicio de Hematología, con 7 pacientes (47.1%) con más de dos antimicrobianos. En la figura 13 se muestra la densidad de antibióticos por paciente de dicho servicio.

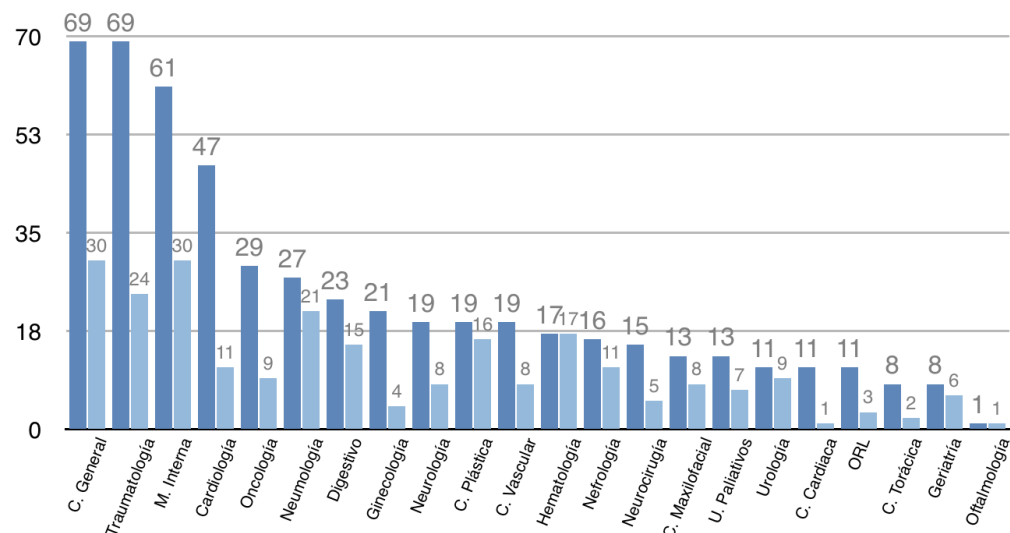


Figura 12. Distribución por servicios (orden decreciente) del número de pacientes ingresados (azul oscuro) y del número de pacientes ingresados que estaban recibiendo algún antimicrobiano sistémico (azul claro).

Nº Antimicrobianos	Especialidad (n)
3	Hematología (5), Cirugía general (3), M. Interna (2), Digestivo (1), Oncología (1) U. Paliativos (1), Neumología (1)
4	Hematología (2), C. Torácica (1), M. Interna (1)
5	M. Interna (1)
6	Hematología (1)

Tabla 6. Distribución por servicios de pacientes que estaban recibiendo más de dos antimicrobianos

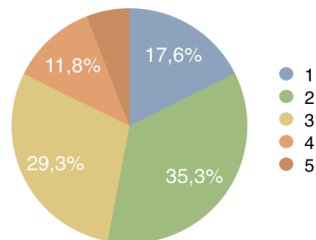


Figura 13. Número de antimicrobianos por paciente en el servicio de Hematología

4.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE ESTABAN RECIBIENDO TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

La edad media de los pacientes fue de 63.2 ± 18.4 años.

La estancia media hasta la evaluación fue de 12 ± 13 días. La media

del índice de comorbilidad de Charlson no ajustado por edad fue de 2.2 ± 2.6 para toda la muestra.

En las figuras 14 y 15 se muestran la distribución por pacientes del número de patologías o entidades incluidas en el índice de comorbilidad de Charlson y la frecuencia de las mismas respectivamente.

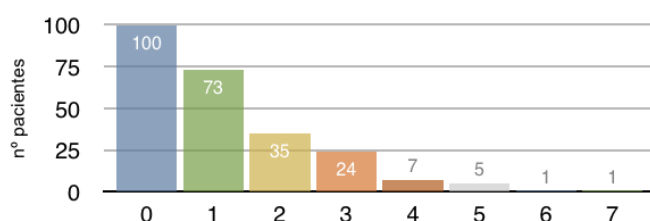


Figura 14 Número de antecedentes por paciente

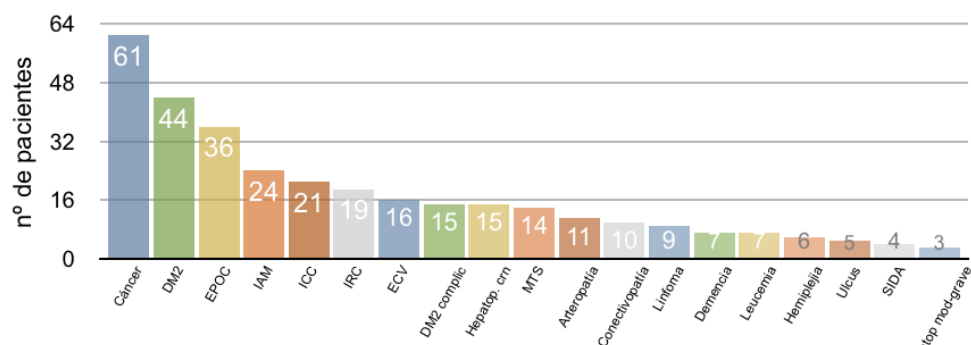


Figura 15. Frecuencia de las comorbilidades incluidas en el índice de comorbilidad de Charlson. DM2: Diabetes mellitus tipo 2, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IAM: Infarto agudo de miocardio, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, IRC: insuficiencia renal moderada-grave, ECV: enfermedad cerebrovascular, DM2 complic: DM2 con afectación de órgano diana, Hepatop. cm: hepatopatía crónica leve, MTS: metástasis, SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirido, Hepatop. mod-grave: hepatopatía moderada-grave

Como se puede observar, el antecedente más frecuente, con 64 pacientes (24.8% de la muestra) fue el oncológico, si bien hubo un total de 59 pacientes (24%) con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). De estos 59 pacientes, 44 (17.9%) no tenían complicaciones de órgano diana, mientras que sí la tenían un total de 15 pacientes (6.1%).

Además de las comorbilidades descritas, ningún paciente tenía como antecedente el trasplante de órgano sólido, uno había recibido trasplante de células hematopoyéticas y dos estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor distinto de glucocorticoides (ninguno estaba recibiendo tratamiento esteroideo a dosis mayores de 1mg/kg/día de forma prolongada durante al menos 1 mes).

La alergia a β -lactámicos estaba descrita como antecedente en 16 pacientes (6.5%). En tres de ellos esta alergia era dudosa.

De los 246 pacientes, 118 (48.0%) se encontraban ingresados en el área medica, 87 (35.4%) en el área quirúrgica, 24 (9.8%) en Traumatología y 17 (6.9%) en Hematología. La mayoría de pacientes ingresaron en el hospital a través del Servicio de Urgencias (en total 174 pacientes, 70.7%): 107 de 118 (90.7%) del área médica, 47 de 87 (54.0%) del área quirúrgica, 13 de 24 (54.2%) de Traumatología y 7 de 17 (41.2%) en Hematología.

4.4. DESCRIPCIÓN DE LAS INFECCIONES

Del total de 246 pacientes, 185 (75.2%) recibieron antimicrobianos como tratamiento de un proceso infeccioso, ya fuera empírico o dirigido, mientras que en los 61 restantes (24.8%) la indicación fue profiláctica.

De los 185 pacientes con tratamiento frente a una infección activa a criterio de sus clínicos responsables, los evaluadores no encontraron datos de infección activa en el momento de inicio de la antibioterapia en 14 pacientes (7.6%). De los 170 pacientes que sí tenían indicación de antibioterapia, se pudo evaluar el lugar de adquisición de la infección en 154 (90.6%). De ellos, en 70 (45.6%), el origen fue comunitario, en 56 (36.4%) fue nosocomial y en 28 (18.2%) fue relacionado con la asistencia sanitaria.

La estancia media hasta la evaluación fue de 7 ± 7 días en la infección adquirida en la comunidad, de 18 ± 16 días en la nosocomial y de 9 ± 7 días en la relacionada con la asistencia sanitaria.

De los 185 pacientes, los evaluadores registraron el foco probable de infección en 167 pacientes (90.3%), tal y como se muestra

en la tabla 7 (además del origen de la infección), destacando la infección respiratoria baja como la más frecuente.

Foco infeccioso		n (% con respecto al total)	Lugar de adquisición n (%)		
			Comunidad	Nosocomial	I. R. A. S.
Infección respiratoria	Neumonía	25 (15.0)	10 (40.0)	10 (40.0)	5 (20.0)
	No neumonía	30 (18.0)	18 (60.0)	10 (33.3)	2 (6.7)
	Total infección respiratoria	55 (32.9)	28 (50.9)	20 (36.4)	7 (12.7)
Infección intraabdominal	Apendicitis aguda	3 (1.8)	3 (100)	0	0
	Colangitis	6 (3.6)	5 (83.3)	1 (16.7)	0
	Colitis pseudomembranosa	1 (0.6)	0	0	1 (100)
	Colecistitis	6 (3.6)	6 (100)	0	0
	Diarrea infecciosa	2 (1.2)	2 (100)	0	0
	Otras	17 (10.2)	6 (35.3)	9 (52.9)	2 (11.8)
	Total infección intraabdominal	35 (21.0)	22 (62.9)	10 (28.6)	3 (8.6)
IPPB	Pie diabético	7 (4.2)	6 (85.7)	0	1 (14.3)
	Otras	4 (2.4)	2 (50.0)	0	2 (50.0)
	Total IPPB	11 (6.6)	8 (72.7)	0	3 (27.3)
Osteoarticular	Espondilodiscitis	1 (0.6)	0	0	1 (100)
	Infección articular protésica aguda	2 (1.2)	0	2 (100)	0
	Infección articular protésica crónica	2 (1.2)	1 (50.0)	0	1 (50.0)
	Osteomielitis aguda	1 (0.6)	0	0	1 (100)
	Osteomielitis crónica	1 (0.6)	0	1 (100)	0
	Total Osteoarticular	7 (4.2)	1 (14.3)	3 (42.9)	3 (42.9)

Foco infeccioso		n (% con respecto al total)	Lugar de adquisición n (%)		
			Comunidad	Nosocomial	I. R. A. S.
Infección urinaria	Tracto urinario bajo	6 (3.6)	3 (50.0)	0	3 (50.0)
	Tracto urinario alto	14 (8.4)	7 (50.0)	5 (35.7)	2 (14.3)
	Total Infección urinaria	20 (12.0)	10 (50.0)	5 (25.0)	5 (25.0)
ILQ		16 (9.6)	1 (6.3)	14 (87.5)	1 (6.3)
Infección endovascular	Endocarditis	6 (3.6)	4 (66.7)	0	2 (33.3)
	Bacteriemia primaria*	2 (1.2)	0	2 (100)	0
	Infección de catéter	4 (2.4)	0	4 (100)	0
	Total Infección endovascular	12 (7.2)	4 (33.3)	6 (50.0)	2 (16.7)
SNC		1 (0.6)	1 (100)	0	0
Otras		6 (3.6)	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)
Fiebre sin foco claro		4 (2.4)	0	2 (50.0)	2 (50.0)
Total		167	78	62	27

Tabla 7 Focos infecciosos y lugar de adquisición. I.R.A.S.: Infección relacionada con el entorno sanitario, IPPB: Infección de piel y partes blandas, ILQ: Infección de lecho quirúrgico, SNC: Sistema nervioso central. *Bacteriemia primaria: existencia de hemocultivos positivos para un microorganismo sin evidencia de otro foco infeccioso.

De los 185 pacientes con infección activa los equipos evaluadores registraron la gravedad en 160 pacientes (87.4%) cuya distribución se muestra en la Figura 16. De ellos, el equipo asistencial había especificado dicha gravedad en 99 (61.2%), coincidiendo en todos los casos con la valoración del equipo evaluador.

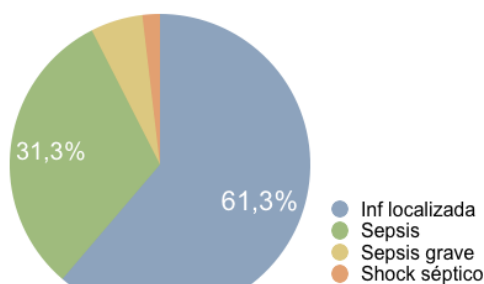


Figura 16. Gravedad de la infección

Los procedimientos invasivos a los que los pacientes habían estado sometidos en el momento de la infección y que pudieran influir en la misma están recogidas en la tabla 8. En 116 casos (72.5%), constaban en la historia clínica.

De los 185 pacientes que tenían tratamiento no profiláctico, los investigadores encontraron factores de riesgo para que la infección pudiera complicarse en 118 (63.8%), con una distribución de los factores de riesgo tal y como se muestra en la tabla 9. De estos 118 pacientes, 107 (90.7%) tenían identificados en la historia clínica dichos factores.

Procedimientos invasivos		n (%)
Sondaje vesical		40 (25.0)
CVC	Temporal	17 (10.6)
	Permanente	16 (10.0)
VVP		72 (45.0)
Drenaje quirúrgico		13 (8.1)
Ventilación mecánica		3 (1.9)
Cirugía reciente		39 (24.4)
DVE		1 (0.6)
Ninguna		88 (55.0)

Tabla 8. Procedimientos invasivos en el momento de la infección. Porcentajes en relación a los pacientes con infección activa. CVC: Catéter venoso central, DVE: drenaje ventricular externo, VVP: Vía venosa periférica.

Factores de riesgo para complicación de la infección	n (%)
Neutropenia	14 (8.8)
Inmunosupresión	28 (17.5)
Infección profunda/absceso	16 (10.0)
Infección endovascular	6 (3.8)
Material protésico	29 (18.1)
Recurrencia	11 (6.9)
Otros	25 (15.6)
Ninguna	104 (65.0)

Tabla 9. Factores de riesgo para complicación de la infección.

Hubo 91 pacientes de los 185 con infección activa (49.2%) con al menos un factor de riesgo para que su infección estuviera causada por microorganismos resistentes a los antibióticos. El factor de riesgo más prevalente en este aspecto fue el ingreso previo, que estaba presente en 51 pacientes (27.6%). La tabla 10 muestra la distribución de estos factores. En 116 casos (72.5%) estos antecedentes estaban descritos en la historia del paciente.

Factores relacionados con resistencia antimicrobiana	n (%)
ATB previo	44 (23.8)
Ingreso previo	51 (27.6)
Estancia en unidad de críticos	23 (12.4)
Colonización/infección por microorganismo R previo	11 (5.9)

Tabla 10. Factores de riesgo para resistencia microbiológica.

*Porcentajes en relación a los pacientes con infección activa. ATB: Antibiótico, R: resistente

En la figura 17 se muestra el número de factores de riesgo para multi-resistencia por paciente.

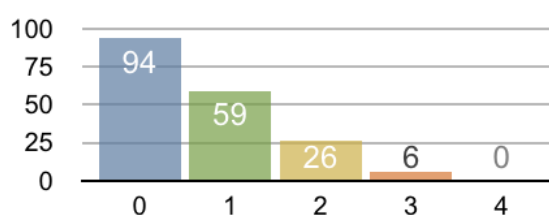


Figura 17. Distribución de factores de riesgo para multi-resistencia por pacientes

4.5 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

Se realizó estudio microbiológico en 137 pacientes (74.1%) con infección activa. En la tabla 11 se muestran qué pruebas se solicitaron y qué pruebas consideradas necesarias por parte de los

investigadores no fueron solicitadas. De los 185 pacientes con infección activa no se realizó ningún estudio microbiológico en 48 (25.9%). De ellos, se consideró necesario al menos una prueba microbiológica en 29 (60.4%).

Foco infeccioso	n (%)
Infección respiratoria	8 (34)
Piel y partes blandas	3 (13.0)
Pie diabético	2 (8.7)
ITU	2 (8.7)
Infección intraabdominal	2 (8.7)
ILQ	2 (8.7)
Colecistitis	2 (8.7)
Diverticulitis	1 (4.3)
Bacteriemia	1 (4.3)

Tabla 11. Focos infecciosos tratados con Amoxicilina-clavulánico

ILQ: Infección de lecho quirúrgico, ITU: Infección de tracto urinario

4.6 EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

De los 246 pacientes que recibían antimicrobianos, en 135 (54.9%) había al menos un principio activo pautado como tratamiento empírico, en 55 al menos un principio activo era dirigido (22.4%) y en 67 al menos un fármaco era profiláctico (27.2%). De todos estos pacientes, 11 (4.5%) recibieron tratamiento combinado (4.5%): 1 tratamiento empírico y profiláctico (del área médica), otro tratamiento dirigido y profiláctico (del área médica) y 9 dirigido y empírico (5 en el área médica y 4 en la quirúrgica). La proporción de cada uno de estos tipos de tratamiento expresada según la naturaleza del servicio se resume en la tabla 12.

n (%)	Total	Esp. médicas N=118	Hematología N=17*	Esp. quirúrgicas N=87	Traumatología N=24*
Empírico	135 (54.9)	82 (68.5)	12 (70.6)	39 (44.8)	2 (8.3)
Dirigido	55 (22.4)	28 (23.7)	2 (11.8)	20 (23.0)	5 (20.8)
Profiláctico	67 (27.2)	15 (12.7)	3 (17.6)	32 (36.8)	17 (70.8)

Tabla 12. Distribución de pacientes por servicios y por indicación principal de la antibioterapia. *En Hematología, 6 pacientes recibían tratamiento empírico y profiláctico. En Traumatología 1 paciente recibía tratamiento dirigido y profiláctico.

De los 185 pacientes con infección activa, se solicitó colaboración mediante interconsulta a la UEIMC en 34 pacientes (18.4%). De ellos, en 27 (14.6%) la interconsulta estaba abierta, mientras que en 7 (2.8%) se había indicado una recomendación final (interconsulta cerrada). En la tabla 13 se muestra la división por área/especialidad.

	Participación de la UEIMC n (%)				
	Total N=185	Esp. médicas N=107	Hematología N= 14	Esp. quirúrgicas N=56	Traumatología N=8
Interconsulta activa	27 (14.6)	7 (6.5)	7(50)	6 (10.9)	7 (87.5)
Interconsulta cerrada	7 (3.8)	2 (1.9)	2 (14.3)	3 (5.4)	0
Sin interconsulta	151 (81.6)	98 (91.6)	5 (35.7)	47 (83.9)8	1 (12.5)

Tabla 13. Participación de la UEIMC en el manejo de pacientes con infección activa en el HULP

En la figura 18 se muestra la evaluación de la calidad del tratamiento antimicrobiano de forma global dirigidos a bacterias, a partir del algoritmo que se especifica en la figura 9, en el apartado *Material y métodos*.

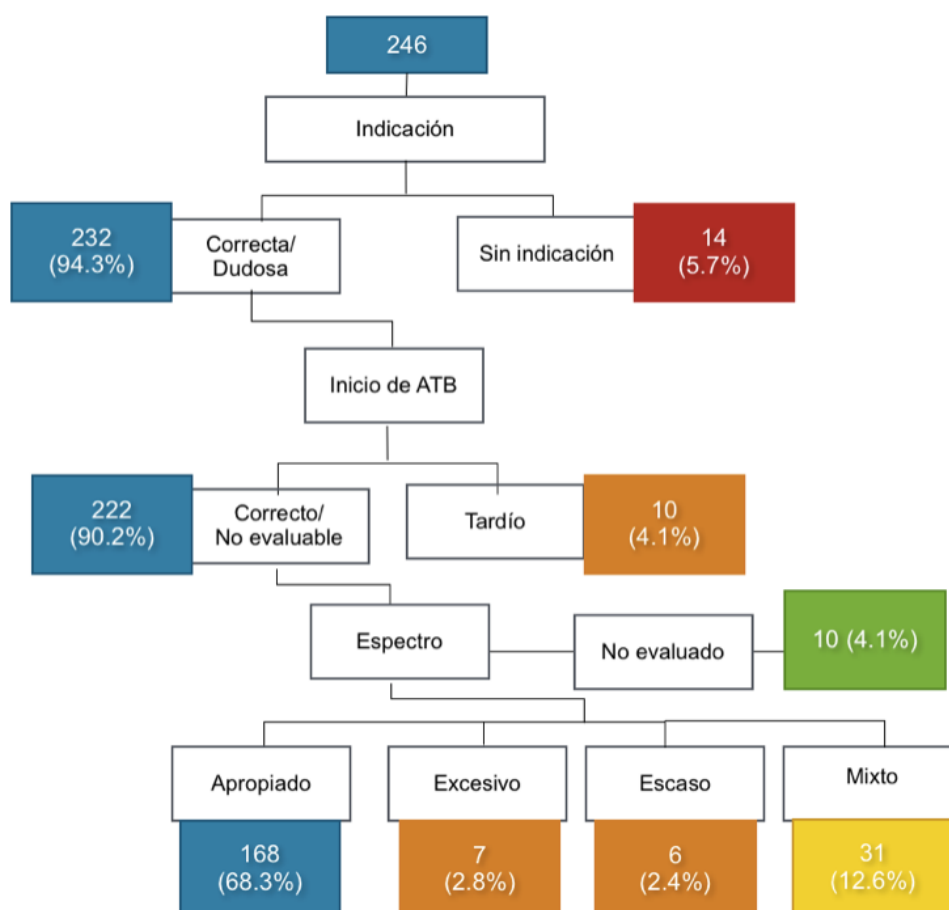


Figura 18. Evaluación global del tratamiento antibiótico

En 184 de los 185 pacientes en los que se utilizaron antimicrobianos con intención terapéutica se evaluó la cobertura para bacterias gram positivas, gram negativas y hongos de los tratamientos con indicación no profiláctica de 184 de los 185 pacientes (99.5%), cuyo resultado se muestra en la figura 19.

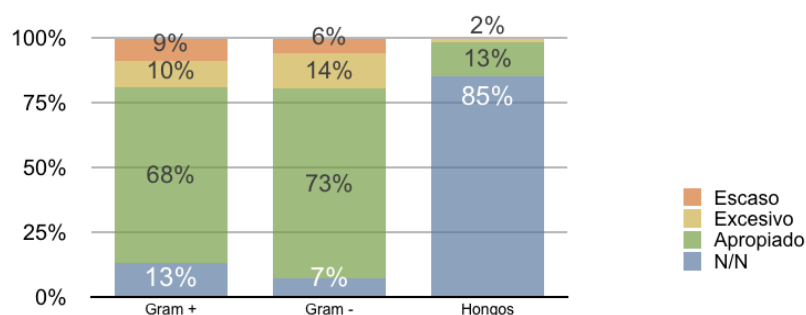


Figura 19. Evaluación de la calidad de la cobertura antimicrobiana de tratamientos no profilácticos

En 31 pacientes (3.3%) la evaluación de la calidad del espectro antimicrobiano empleado fue mixta, es decir, distinta para cada rango de espectro (gram positivo y gram negativo), como se muestra en la tabla 14.

Gram negativos	Gram positivos			Total
	Apropiado	Excesivo	Escaso	
Apropiado	168	5	8	181
Excesivo	11	7	1	19
Escaso	6	0	6	12
Total	185	12	15	212

Tabla 14. Evaluación de la calidad de la cobertura antimicrobiana de la antibioterapia con indicación no profiláctica por espectros (gram positivos y gram negativos). Resaltado en negrita, las evaluaciones concordantes.

4.7 EVALUACIÓN INDIVIDUALIZADA DE LOS ANTIMICROBIANOS PRESCRITOS

El número total de antimicrobianos que estaban recibiendo los pacientes incluidos en el corte fue de 353, distribuidos por principio activo según se describe en la figura 20. De todos ellos, el más prescrito fue Piperacilina-tazobactam en 43 ocasiones (13% de las prescripciones y 18.7% de pacientes). Agrupados los principios activos por familias de antimicrobianos, destaca las penicilinas con inhibidores de β -lactamasa con un total de 88 prescripciones (25.0%), seguido de los carbapenemes y quinolonas, ambos grupos con 40 prescripciones (10.4%) respectivamente.

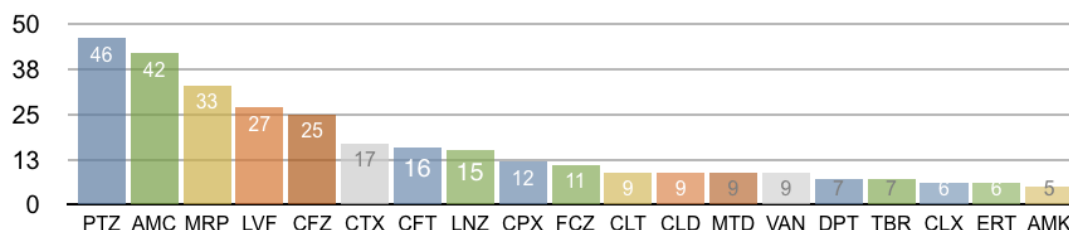


Figura 20. Frecuencia de prescripción de cada antimicrobiano. AMC: Amoxicilina-clavulánico, AMK: Amikacina, CFZ: Cefazolina, CFT: Ceftriaxona, CLT: Claritromicina, CLX: Cloxacilina, CPX: Ciprofloxacino, CTX: Cotrimoxazol, DPT: Daptomicina, ERT: Ertapenem, FCZ: Fluconazol, LNZ: Linezolid, LVF: Levofloxacino, MRP: Meropenem, MTD: Metronidazol, PTZ: Piperacilina-tazobactam, TBR: Tobramicina. Van: Vancomicina.

4.8 EVALUACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS POR GRUPOS

FUNCIONALES

En la figura 21 se muestra la distribución de los principios activos ordenados por los grupos funcionales así como su uso con indicación profiláctica, empírica y dirigida. En la figura 22 se muestra la distribución proporcional de los grupos funcionales agrupados por indicación (profiláctica, empírica, dirigida).

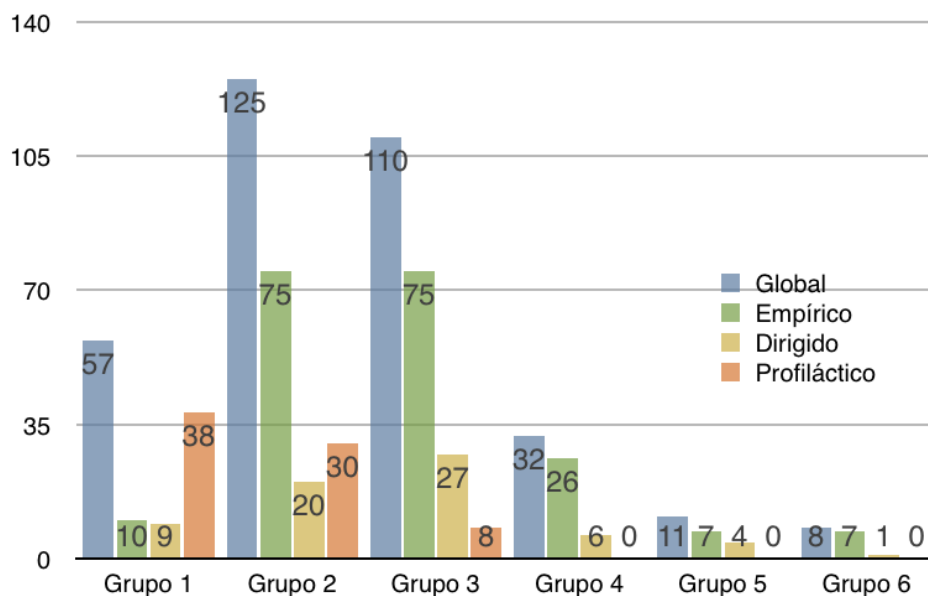


Figura 21. Distribución de los antimicrobianos en función a los grupos funcionales a que pertenecen y por tipo de indicación (empírica, dirigida, profiláctica).

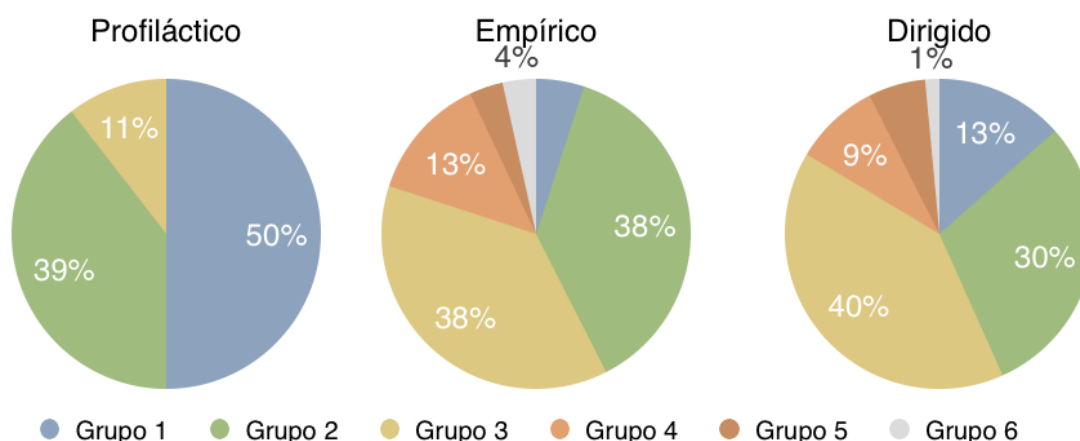


Figura 22. Distribución proporcional de los antimicrobianos por grupo funcional y tipo de indicación (empírica, dirigida, profiláctica).

4.8.1 GRUPO FUNCIONAL 1

Como se describió en el apartado de Material y Métodos, el grupo 1 recoge todos los principios activos de espectro reducido, cuyo principal uso esperable es dirigido y/o profiláctico. Como se muestra en la tabla 15, las especialidades más prescritas en este grupo fueron cefazolina (n=25, 43.9%) y cotrimoxazol (n=17, 27.8%) y cloxacilina (n=7, 12.3%), siendo ésta última el fármaco más empleado de este grupo con indicación dirigida (6/7, 85.7%) y cefazolina el más empleado con indicación profiláctica.

Principio activo	n (% respecto del total de prescripciones)	Distribución del principio activo por tipo de indicación n (% con respecto de total del fármaco)		
		Empírico	Dirigido	Profiláctico
Cefazolina	25 (43.9)	1 (4.0)	0	24 (96.0)
Cotrimoxazol	17 (29.8)	3 (17.6)	0	14 (82.4)
Cloxacilina	7 (12.3)	1 (14.3)	6 (85.7)	0
Amoxicilina	3 (5.3)	3 (100)	0	0
Ampicilina	3 (5.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	0
Bencilpenicilina	2 (3.5)	1 (50.0)	1 (50.0)	0
Total	57	10 (17.5)	9 (15.8)	38 (66.7)

Tabla 15. Características de uso de los fármacos del grupo funcional 1.

A criterio de los evaluadores, se consideró que existía indicación de antibioterapia en 54 de las 57 (94.7%) prescripciones de este grupo funcional. Los 3 casos (5.3%) que se consideraron que no existía indicación, se empleó amoxicilina en 2 ocasiones y ampicilina en una.

Los servicios del área médica fueron responsables de 16 prescripciones (28.1%) de este grupo, los del área quirúrgica de 12 (21.1%), Traumatología de 18 (31.6%) y Hematología de 11 (19.3%).

La dosis administrada fue considerada correcta en todos los casos excepto en 1 (1.8%) que se valoró como escasa (benzilpenicilina). En 2 casos (3.5%) el intervalo de administración se consideró erróneo. Uno de ellos fue por defecto. Se trató de la misma benzilpenicilina cuya dosificación se consideró escasa. El otro caso con intervalo erróneo lo fue por exceso, siendo el principio activo la cefazolina.

Se consideró correcto el momento de inicio de la antibioterapia en todos los casos excepto en 1 caso (1.8%) que se consideró tardío el inicio de cotrimoxazol, cuya indicación era empírica.

La duración de la antibioterapia fue evaluable en 32 casos (56.1%) siendo en los 25 restantes considerada como *no*

evaluable. De los 32 casos evaluables, 25 fueron correctas (78.1%) y 7 (21.9%) excesivas.

Finalmente, el espectro fue considerado apropiado en todos los casos excepto para una ampicilina que se consideró escaso (1.8%).

4.8.2 GRUPO FUNCIONAL 2

El grupo 2, que incluye los antimicrobianos cuya principal indicación es el tratamiento empírico de infecciones comunitarias, fue el grupo con mayor número de prescripciones. Tuvo la distribución de uso que se muestra en la tabla 16, siendo los principios activos más prescritos amoxicilina-clavulánico (n=42, 33.6%) y levofloxacin (n=27, 21.6%).

Principio activo	n (% respecto del total de prescripciones)	Distribución del principio activo por tipo de indicación		
		n (% con respecto de total del fármaco)		
		Empírico	Dirigido	Profiláctico
Amoxicilina-clavulánico	42 (33.6)	25 (59.5)	4 (9.5)	13 (30.9)
Levofloxacin	27 (21.6)	19 (70.4)	2 (7.4)	6 (22.2)
Ceftriaxona	16 (11.2)	13 (81.3)	2 (12.5)	1 (6.3)
Ciprofloxacino	12 (9.6)	1 (8.3)	9 (75.0)	2 (16.6)
Clarithromicina	9 (7.2)	9 (100)	0	0
Clindamicina	9 (7.2)	5 (55.5)	1 (11.1)	3 (33.3)
Azitromicina	4 (3.2)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)
Cefuroxima	4 (3.2)	2 (50.0)	0	2 (50.0)
Cefixima	1 (0.8)	0	1 (100.0)	0
Cefotaxima	1 (0.8)	1 (100.0)	0	0
Norfloxacino	1 (0.8)	0	0	1 (100)
Total	126	76 (60.3)	20 (15.9)	30 (23.8)

Tabla 16. Características de uso de los fármacos del grupo funcional 2.

En 102 casos (81.0%) se consideró que existía indicación de antibioterapia, en 11 casos (8.7%) los evaluadores consideraron dudosa la indicación y en 13 (10.3%) la consideraron no indicada. De las prescripciones evaluadas como no indicadas, 9 (69.2%) fueron tratamientos empíricos, 3 (23.1%) fueron profilácticos y 1 (7.7%) dirigido. De estas mismas prescripciones no indicadas, 9 (69.2%) se realizaron en el área médica, 3 (23.1%) en el área quirúrgica y 1 (7.7%) en Traumatología.

Se pudo evaluar la idoneidad del inicio de la antibioterapia en 109 casos (85.5%), siendo valorados como correctas 102 prescripciones (93.6%) y tardías 7 (5.6%).

Se evaluó la dosis de fármaco administrada en 115 pacientes (91.3%). De ellos, se consideró apropiada en 104 casos (83.3%), escasa en 6 (4.8%) y excesiva en 5 casos (4.0%). El intervalo de administración fue valorado en 117 casos (92.9%), siendo correcto en 112 casos (95.7%), demasiado estrecho en 3 casos (2.6%) y demasiado amplio en 2 (1.7%).

La duración de la antibioterapia fue evaluada en el 61.6% de los casos, considerándose excesiva en 17 casos (13.6% de los evaluados).

Por último, el espectro fue evaluado en 115 casos (91.3%). De ellos, se consideró apropiado en 104 casos (90.4%). Las 5 prescripciones (4.3%) cuyo espectro fue considerado escaso fueron: levofloxacino en dos ocasiones (1.7%), amoxicilina-clavulánico, clindamicina y claritromicina en una ocasión respectivamente (0.9% cada uno de ellos). Se evaluó como espectro excesivo en 6 ocasiones (5.2%): 2 prescripciones de levofloxacino (1.7%) y una de los siguientes antibióticos: azitromicina, ceftriaxona, claritromicina y clindamicina (0.9% respectivamente).

4.8.3 GRUPO FUNCIONAL 3

En el grupo 3 (fármacos con espectro para bacterias gram negativas resistentes), fueron piperacilina-tazobactam (n=46, 42.2%) y meropenem (n=33, 30.3%) los principios activos más prescritos. El resto de distribución de fármacos incluidos en este grupo se muestra en la tabla 17. De las 109 prescripciones, 75 (68.8%) fueron empíricas, 27 (24.8%) dirigidas y 8 (7.3%) profilácticas. Los principios activos empleados como profilaxis, fueron Piperacilina-tazobactam (3, 37.5%), Tobramicina (3, 37.5%) y Ertapenem (2, 25.0%).

Fueron evaluadas como indicadas 104 (95.4%) prescripciones, no indicadas 3 (2.8%) y como indicación dudosa 2 (1.8%). Las no indicadas fueron, en 2 casos (66.7%) tobramicina

(prescritas por el área quirúrgica, 1 en el contexto de un tratamiento empírico y otra con indicación profiláctica) y en 1 caso (33.3%) piperacilina-tazobactam (prescrito por el área médica con indicación empírica).

Principio activo	n (% respecto del total de prescripciones)	Distribución del principio activo por tipo de indicación			
		n (% con respecto de total del fármaco)			
		Empírico n (%)	Dirigido n (%)	Profiláctico n (%)	
Piperacilina-tazobactam	46 (42.2)	36 (78.3)	7 (15.2)	3 (6.5)	
Meropenem	33 (30.3)	24 (72.4)	9 (27.3)	0	
Tobramicina	7 (6.4)	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.8)	
Ertapenem	6 (5.5)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	
Amikacina	5 (4.6)	2 (40.0)	3 (60.0)	0	
Cefepime	4 (3.7)	3 (75.0)	1 (25.0)	0	
Gentamicina	4 (3.7)	2 (50.0)	2 (50.0)	0	
Ceftazidima	2 (1.8)	1 (50.0)	1 (50.0)	0	
Aztreonam	1 (0.9)	0	1 (100.0)	0	
Imipenem	1 (0.9)	1 (100.0)	0	0	
Total	109	74 (67.9)	27 (24.8)	8 (7.3)	

Tabla 17. Características de uso de los fármacos del grupo funcional 3.

Se evaluó la dosis y el intervalo en 106 casos (97.2%) respectivamente. En 97 (91.5%) ocasiones se consideró apropiada, en 8 (7.5%) escasa y en 1 (0.9%) excesivo, que fue tobramicina. Es destacable que de las 8 dosificaciones escasas, 4 (50%) fueron por piperacilina-tazobactam, 3 (37.5%) por tobramicina y 1 (12.5%) por aztreonam. El intervalo de administración se consideró apropiado en 96 casos (90.6%), demasiado amplio en 6 ocasiones (5.7%) y demasiado estrecho en 4 (3.8%). En 4 casos (66.7%) de intervalo de administración demasiado amplio fue piperacilina-tazobactam y en los

2 restantes (33.3%) fue gentamicina. Los intervalos estrechos fueron a expensas de piperacilina-tazobactam (2 casos de 4, 50.0%), ertapenem (1 caso, 25.0%) y tobramicina (25.0%). La duración se consideró excesiva en 15 ocasiones (13.8%).

El espectro se consideró apropiado en 85 casos (78.0%), escaso en 17 casos (15.6%) y excesivo en 4 (3.7%). Las prescripciones escasas fueron: 6 (35.3%) piperacilina-tazobactam, 6 tobramicina (35.3%) y 5 (29.4%) ertapenem. En el caso de ertapenem, fueron casos en que se evaluó como necesario cubrir *Pseudomonas aeruginosa*, en el caso de piperacilina tazobactam, se consideró escaso de forma empírica y en el caso de tobramicina por creer necesario doble cobertura frente a microorganismos gram negativos por riesgo de microorganismo productor de carbapenemasa.

La duración fue evaluable en el 63.6% de los casos (n=70). De ellos, en el 78.6% (n=55) se consideró ajustada, siendo considerada excesiva en 15 (21.4%).

4.8.4 GRUPO FUNCIONAL 4

Se prescribieron 32 fármacos pertenecientes al grupo 4 (fármacos con espectro para microorganismos gram positivos resistentes), siendo el más empleado linezolid (15, 46.9%), seguido de vancomicina (9, 28.1%) tal y como se muestra en la tabla 18.

Principio activo	n (% respecto del total de prescripciones)	Distribución del principio activo por tipo de indicación		
		n (% con respecto de total del fármaco)		
		Empírico n (%)	Dirigido n (%)	Profiláctico n(%)
Linezolid	15 (46.9)	12 (80.0)	3 (20.0)	0
Vancomicina	9 (28.1)	8 (88.9)	1 (11.1)	0
Daptomicina	7 (21.9)	3 (42.9)	4 (57.1)	0
Teicoplanina	1 (3.1)	1 (100.0)	0	0
Total	32	24 (75.0%)	8 (25.0%)	0

Tabla 18. Características de uso de los fármacos del grupo funcional 4.

En 26 casos (81.3%), estos fármacos se emplearon de forma empírica y en 6 ocasiones (18.7%) de forma dirigida. En ningún caso se empleó de forma profiláctica. En un total de 30 casos (93.8%) se consideró que existía indicación de antibioterapia, siendo 2 (6.2%) los casos en que se consideró que no la había (1 caso de linezolid y otro de vancomicina).

Evaluada la dosificación empleada en 28 casos, en 26 (92.9%) se consideró que la dosis empleada de estos fármacos fue correcta, en 1 caso (3.6%) fue escasa (teicoplanina) y otro caso (3.6%) fue excesiva (vancomicina). El intervalo fue correcto en 27 casos de 28 evaluados (96.4%), demasiado estrecho en 1 caso (3.6%), que fue linezolid 600 mg cada 8 horas en el área quirúrgica.

El espectro de los casos en que se empleó estos fármacos fue considerado correcto en 23 ocasiones (71.9%), excesivo en 5 (15.6%) y escaso en 4 (12.5%). En el caso de espectro excesivo,

en 3 casos (60.0%) fue por linezolid y 2 casos (40.0%) por daptomicina.

Por otro lado, se consideró que 4 prescripciones resultaron subóptimas por causas farmacodinámicas: 2 casos de daptomicina (50.0%), uno de vancomicina (25.0%) y otro de teicoplanina (5.0%).

La duración de la antibioterapia de este grupo fue evaluable en el 40% de las prescripciones (n=14). De ellos, el 78.6% de los casos fue considerada ajustada (n=11), mientras que el 21.4% (n=3) se evaluó como excesiva.

4.8.5 GRUPO FUNCIONAL 5

Se prescribió fluconazol en un total de 11 pacientes. De ellos, en 7 casos (63.6%), se empleó de forma empírica y en 4 ocasiones (36.4%) de forma dirigida, no habiendo ninguna indicación profiláctica. En todos los casos excepto en 1 (9.1%) se consideró que existía indicación de fluconazol.

Se evaluó la dosis empleada como correcta en 9 casos de los 11 (81.8%), siendo incorrecta en 2 (18.2%) en que fue escasa.

El intervalo de administración fue considerado correcto en 10 casos (90.9%) y demasiado amplio en 1 (9.1%).

El espectro antifúngico se consideró apropiado en 10 casos (90.9%) y escaso en 1 caso (1.9%).

La duración no se consideró excesiva en ninguna de las prescripciones en que aquélla se pudo evaluar (n=6, 54.4% de todas las prescripciones de este grupo).

4.8.6 GRUPO FUNCIONAL 6

Se prescribieron antifúngicos de amplio espectro en un total de 8 pacientes, siendo anidulafungina y anfotericina B liposomal los más prescritos (2 casos 25.0%, respectivamente), como se puede ver en la tabla 19. En 5 casos se emplearon de forma empírica (62.5%), en 2 (25.0%) de forma profiláctica y en un caso (12.5%), de anidulafungina, dirigida. Se consideró que existía indicación en 7 (87.5%) casos. En el caso en que no existía (12.5%) el fármaco empleado fue anidulafungina cuya indicación por parte del clínico responsable fue empírica.

Principio activo	n (% respecto del total de prescripciones)	Distribución del principio activo por tipo de indicación		
		n (% con respecto de total del fármaco)		
		Empírico n (%)	Dirigido n (%)	Profiláctico n (%)
Anidulafungina	2 (25.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0
Anfotericina B liposomal	2 (25.0)	2 (100.0)	0	0
Caspofungina	1 (12.5)	1 (100.0)	0	0
Micafungina	1 (12.5)	1 (100.0)	0	0
Itraconazol	1 (12.5)	0	0	1 (100.0)
Posaconazol	1 (12.5)	0	0	1 (100.0)
Total	8	5 (62.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)

Tabla 19. Características de uso de los fármacos del grupo funcional 6

En todos los casos se consideró que la dosis y el intervalo empleados era los correctos. El espectro se consideró apropiado en 5 casos (62.5%) y excesivo en 1 caso en que se empleó anidulafungina (12.5%). Dos prescripciones (25.0%) de este grupo se consideraron subóptimas por cuestiones farmacodinámicas. En 3 casos se evaluó la duración (37.5%). De ellos, 2 (66.7%) se consideró excesiva. En los 5 casos restantes se consideró no evaluable.

4.9 EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS POR ÁREAS

4.9.1 EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN EL ÁREA MÉDICA

De un total de 243 pacientes ingresados en el área médica, 118 (48.6%) estaban recibiendo antimicrobianos. Estos pacientes recibían un total de 165 principios activos. La distribución del número de antimicrobianos por paciente se muestra en la figura 23.

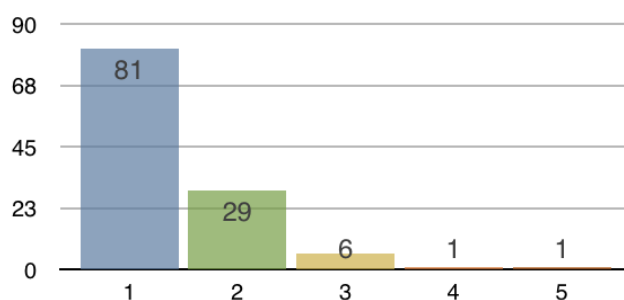


Figura 23. Número de antimicrobianos por paciente en el área médica

Los más prescritos fueron piperacilina-tazobactam, en 32 pacientes (19.4%), amoxicilina-clavulánico en 23 (10.3%) y levofloxacino en 20 (12.1%). La Figura 24 muestra los principios activos prescritos al menos en 3 pacientes.

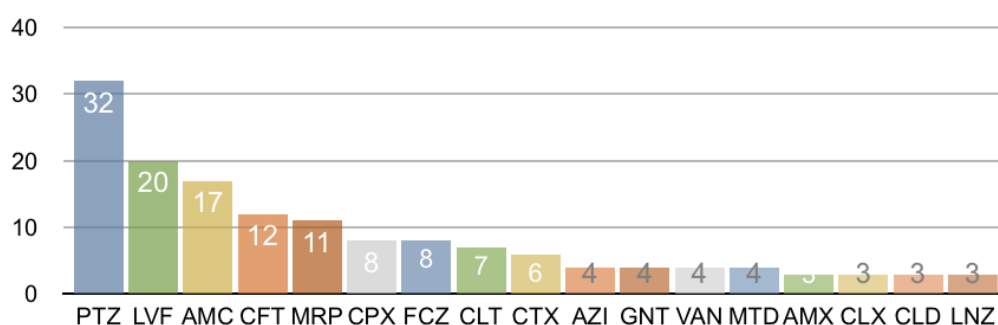


Figura 24. Frecuencia de prescripción de cada antimicrobiano en el área médica.

AMC: Amoxicilina-clavulánico, AMX: Amoxicilina, AZI: Azitromicina, CFT: Ceftriaxona, CLD: Clindamicina, CLT: Claritromicina, CLX: Cloxacilina, CPX: Ciprofloxacino, CTX: Cotrimoxazol, FCZ: Fluconazol, GNT: Gentamicina, LNZ: Linezolid, LVF: Levofloxacino, MRP: Meropenem, MTD: Metronidazol, PTZ: Piperacilina-tazobactam.

En 100 de 118 pacientes (84.7%) se consideró que estaba indicada la antibioterapia, en 11 (9.3%) se consideró que no lo estaba y en 7 (5.9%) la indicación fue dudosa. Se pudo evaluar el tipo de indicación del tratamiento antibiótico en 111 de los 118 pacientes (94.1%) del área médica, incluyendo 4 pacientes cuyo tratamiento no estaba indicado a criterio de los investigadores (en caso de no existir indicación, el espectro se interpretó en función del objetivo terapéutico y el contexto clínico): en 79 pacientes (66.9%) la indicación fue

empírica, en 28 (23.7%) fue dirigida y en 9 (7.6%) fue profiláctica. Hubo solapamiento de indicaciones en 5 pacientes (4.2%) tenían tratamiento empírico y dirigido a la vez, 1 (0.8%) tenía tratamiento profiláctico y empírico y otro (0.8%) tenía tratamiento dirigido y profiláctico.

La evaluación de la cobertura antibiótica para bacterias gram positivas, gram negativas y hongos de los tratamientos antibióticos no profilácticos (empíricos y/o dirigidos) en su conjunto se muestra en la figura 25.

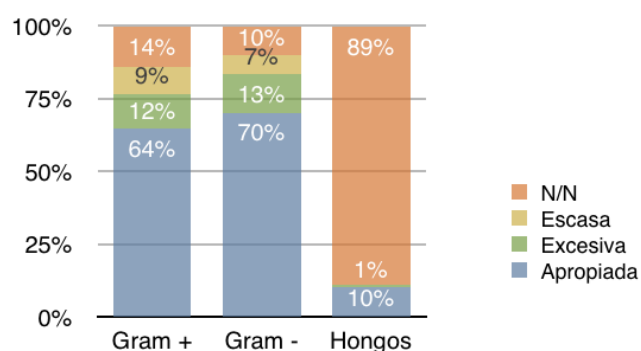


Figura 25. Evaluación de la cobertura de los pacientes ingresados a cargo de especialidades médicas

4.9.2. EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN EL ÁREA QUIRÚRGICA

De los 198 pacientes ingresados en el área quirúrgica, 87 (43.9%) estaban recibiendo antimicrobianos. En total recibieron 115 antimicrobianos cuya distribución por paciente se muestra en la figura 26.

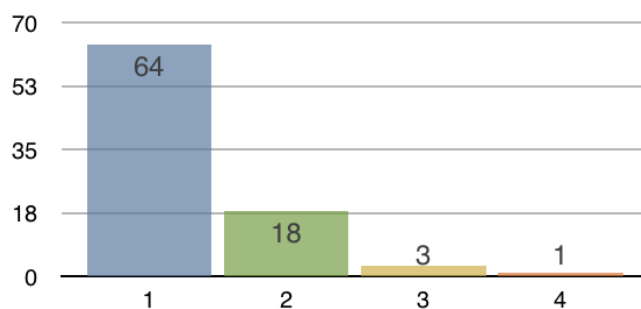


Figura 26. Número de antimicrobianos por paciente en el área quirúrgica

Los antibióticos más prescritos, incluyendo los pautados como profilaxis, fueron amoxicilina-clavulánico (25, 17.7%), meropenem (13, 11.3%) y piperacilina-tazobactam (12, 10.4%), tal y como se muestra en la figura 27.

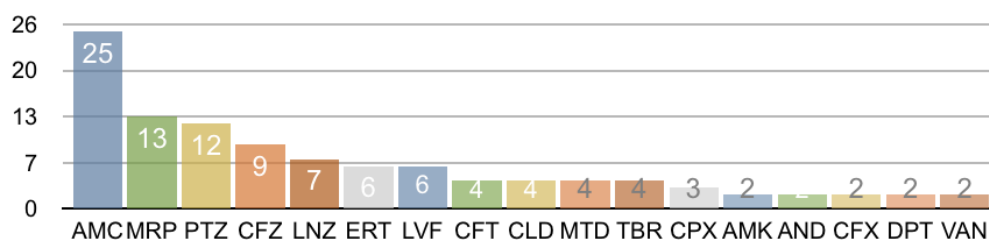


Figura 27. Frecuencia de prescripción de cada antimicrobiano en el área quirúrgica. AMC: Amoxicilina-clavulánico, AMK: Amikacina, AND: Anidulafungina, CFT: Ceftriaxona, CFX: Cefuroxima, CFZ: Cefazolina, CLD: Clindamicina, CPX: Ciprofloxacino, DPT: Daptomicina, LNZ: Linezolid, LVF: Levofloxacino, MRP: Meropenem, MTD: Metronidazol, PTZ: Piperacilina-tazobactam, TBR: Tobramicina, VAN: Vancomicina.

Se consideraron indicados 82 tratamientos antimicrobianos (96.6%), 2 indicaciones fueron evaluadas como dudosas (2.3%) y 3 como no indicados (3.4%). El tipo de indicación se pudo evaluar en 84 pacientes (96.6%): fue empírica en 36 (42.9%) pacientes, dirigida en 20 (23.8%) y profiláctica en 32 (38.1%), existiendo 4 pacientes (4.8%) cuya indicación mera solapada entre empírico y dirigido.

La evaluación de la cobertura antibiótica de los tratamientos para infecciones activas (tanto empírico como dirigido) se muestra en la figura 28.

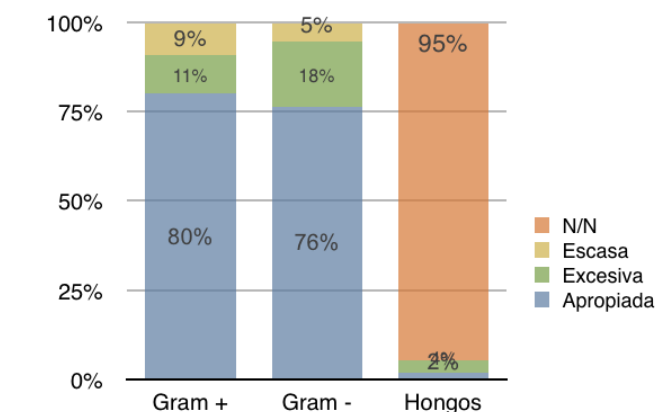


Figura 28. Evaluación de la cobertura de los tratamientos empíricos o dirigidos de los pacientes ingresados a cargo de especialidades quirúrgicas

4.9.3. EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN EL SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA

De 69 pacientes ingresados a cargo del servicio de Traumatología, 24 (34.8%) recibían antimicrobianos. En total, se prescribieron un total de 28 antimicrobianos que se repartieron del siguiente modo: 21 pacientes (87.5%) recibieron un antimicrobiano, 2 pacientes (8.3%) recibieron 2 antimicrobianos y 1 paciente (4.2%) recibió 3 antimicrobianos.

La figura 29 muestra la frecuencia de prescripción de los distintos principios activos, donde destaca cefazolina con 15 prescripciones (53.6%).

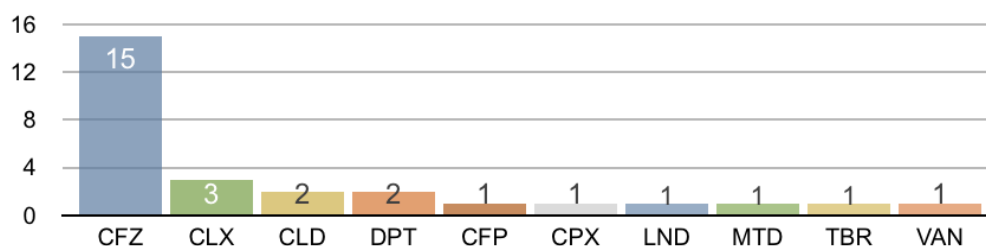


Figura 29. Frecuencia de prescripción de cada antimicrobiano en el Servicio de Traumatología. CFP: Ciprofloxacino, CFZ: Cefazolina, CLD: Clindamicina, CLX: Cloxacilina, CPX: Ciprofloxacino, DPT: Daptomicina, LNZ: Linezolid, MTD: Metronidazol, TBR: Tobramicina, VAN: Vancomicina.

Se consideraron indicados todos los tratamientos antimicrobianos. La indicación fue: 3 empíricos (12.5%), 5 dirigidos (20.8%) y 16 profilácticos (66.7%).

La cobertura de los antimicrobianos usados para el tratamiento de infecciones activas (empíricos o dirigidos) fue considerada apropiada en los 8 casos evaluados. Por su parte, en el caso de los tratamientos profilácticos, la cobertura gram positiva fue evaluada como apropiada en todos los casos mientras que la gram negativa se consideró escasa en dos casos (8.3%). No se consideró necesario el tratamiento con antifúngicos en ningún caso.

4.9.4 EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

En el servicio de Hematología los 17 pacientes que se encontraban ingresados estaban recibiendo antimicrobianos, con un total de 45 principios activos, donde destaca Cotrimoxazol como el más prescrito (11, 24.4%). La indicación de dicho fármaco fue

profiláctica en todos los casos en 2 pacientes (18.2%) y en el resto de casos profiláctica (n=9, 81.8%), siendo el único fármaco prescrito en este servicio como profilaxis. La figura 30 muestra la distribución de los fármacos prescritos en al menos 2 pacientes.

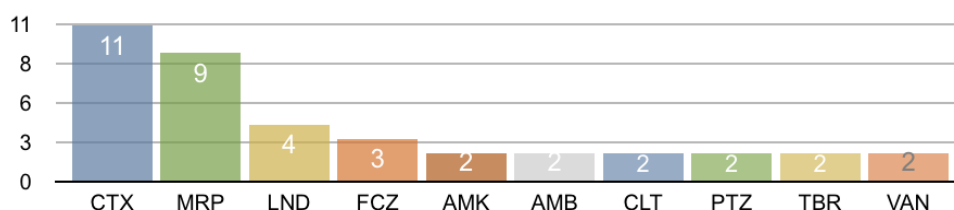


Figura 30. Frecuencia de prescripción de cada antimicrobiano en el Servicio de Traumatología.
AMB: Anfotericina B liposomal, AMK: Amikacina, CLT: Claritromicina, CTX: Cotrimoxazol, FCZ: Fluconazol, LNZ: Linezolid, MRP: Meropenem, PTZ: Piperacilina-tazobactam, TBR: Tobramicina, VAN: Vancomicina.

La distribución del número de antimicrobianos por paciente se muestra en la figura 31.

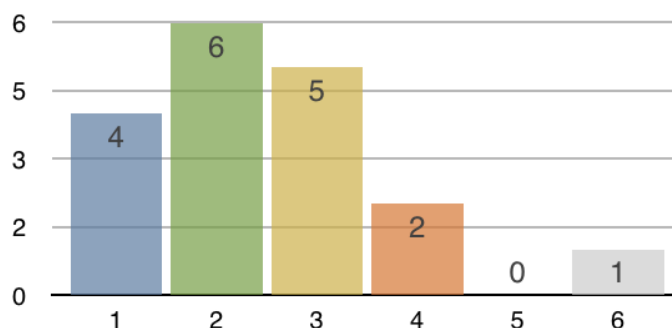


Figura 31. Número de antimicrobianos por paciente en Hematología

Todos los antimicrobianos prescritos se consideraron indicados. El tipo de indicación fue: profilaxis en 11 prescripciones (24.4%), empírico en 28 (62.2%) y dirigido en 6 casos (13.3%).

La cobertura para microorganismos gram positivos, gram negativos y hongos de los tratamientos antimicrobianos del servicio de Hematología se consideró apropiada en todos los casos (empíricos, dirigidos y profilácticos) en todos los casos excepto en un tratamiento empírico (5.9% de los 17 tratamientos) que se consideró escaso tanto para bacterias gram positivas como para gram negativas

4.10 DESCRIPCIÓN DEL USO DE CARBAPENEMES

Se empleó esta familia antibiótica en 40 pacientes, lo que supone el 16.2% de todos los pacientes que estaban recibiendo algún antibiótico sistémico. La figura 32 muestra la distribución de la prescripción de carbapenemes por principios activos.

Los servicios que prescribieron carbapenemes se muestran en la tabla 20, donde destaca Cirugía General como el servicio más prescriptor (27.5%) seguido de Hematología (22.5%).

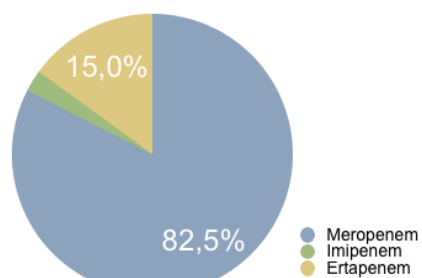


Figura 32. Distribución de carbapenemes por principio activo.

Servicio prescriptor	n (%)
Cirugía general	11 (27.5)
Hematología	9 (22.5)
Medicina Interna	4 (10.0)
Nefrología	4 (10.0)
Cirugía plástica	3 (7.5)
Neurocirugía	2 (5.0)
Cirugía cardíaca	1 (2.5)
Cirugía torácica	1 (2.5)
Neumología	1 (2.5)
Neurología	1 (2.5)
Oncología médica	1 (2.5)
Unidad de Paliativos	1 (2.5)
Cirugía vascular	1 (2.5)

Tabla 20. Servicios prescriptores de carbapenemes

A criterio de los evaluadores, en los 40 casos (100%) existía indicación de antibioterapia. El tratamiento fue empírico en 28 casos (70.0%), prescribiéndose meropenem en 24 (85.7%) de ellos, ertapenem en 3 (10.7%) e imipenem en 1 (3.6%). El tratamiento fue dirigido en 10 casos (25.0%), eligiéndose ertapenem en 1 caso (10.0%) y meropenem en el resto (n=9, 90.0%). En 2 (5.0%) casos se emplearon carbapenémicos como tratamiento profiláctico, siendo ertapenem el principio activo prescrito en ambos casos.

Los principales síndromes infecciosos tratados con carbapenemes se resumen en la tabla 21, siendo la infección intraabdominal y la respiratoria los focos más frecuentes (11, 28.9% y 7, 18.4% respectivamente).

Foco infeccioso	Total n (%)	Ertapenem n (%)	M/I n (%)
Infección intraabdominal	13 (33.8)	3 (23.1)	10 (76.9)
Infección respiratoria	7 (18.4)	0	7 (100)
ITU	5 (13.2)	1 (20.0)	4 (80.0)
ILQ	4 (10.5)	0	4 (100)
Bacteriemia	2 (5.2)	1 (50.0)	1 (50.0)
Infección de catéter	2 (5.2)	0	2 (100.0)
Apendicitis	1 (2.6)	1 (100)	0
Diverticulitis	1 (2.6)	0	1 (100)
Infección endovascular	1 (2.6)	0	1 (100)
Osteomielitis	1 (2.6)	0	1 (100)
Pie diabético	1 (2.6)	0	1 (100)
Otras	1 (2.6)	0	1 (100)

Tabla 21. Focos infecciosos tratados con carbapenemes y porcentaje relativo en función al principio activo. I/M: Imipenem o meropenem, ILQ: Infección de lecho quirúrgico, ITU: Infección de tracto urinario

El lugar de adquisición del proceso infeccioso se pudo recoger en el 90.0% de los casos (n=36) siendo lo más frecuente la adquisición nosocomial, con un 55.6% (n=20). En la figura 33 se detalla esta información.

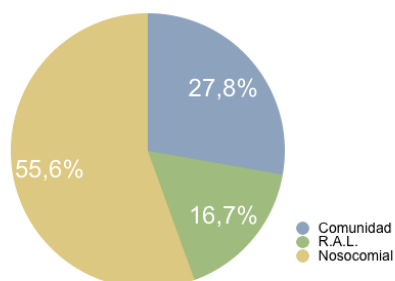


Figura 33. Lugar de adquisición de la infección de los pacientes tratados con carbapenemes. R.A.L.: Relacionado con asistencia sanitaria

En todos los casos en que existía infección (esto es, el tratamiento no era profiláctico) se registró la gravedad de la misma excepto en uno (n=37, 97.4%). Lo más frecuente fue la infección localizada, presente en 16 casos (43.2%), seguido de sepsis no grave en 14 (37.8%), sepsis grave en 4 (10.8%) y shock séptico en 3 (8.1%).

Se registró la evaluación de la cobertura antimicrobiana en 37 pacientes (92.5%). La cobertura para bacterias gram negativas

se consideró excesiva en 9 (24.3%) y apropiada en el resto (n=28, 75.7%).

4.11 ANÁLISIS COMPARATIVO

Tal y como se expuso en Material y Métodos, se realizó un análisis comparativo de distintos factores que pudieran influir en la calidad y/o uso de la antibioterapia. Para ello, dicho análisis se realizó siguiendo el algoritmo de la figura 9.

4.11.1. Indicación de antibioterapia

Se analizaron factores que pudieran relacionarse con el uso de antimicrobianos cuando estos no se consideraron indicados por los evaluadores. Ninguno de los antecedentes evaluados se asoció estadísticamente con la prescripción de antibioterapia no indicada a criterio de los investigadores, con la excepción de las metástasis, cuya existencia sí se relacionó significativamente con mayor utilización de de antibióticos sin que estos se considerasen indicados. La no solicitud de hemocultivos y/o muestras respiratorias cuando fueron consideradas necesarias por los investigadores se relacionó significativamente con mayor proporción de antimicrobianos prescritos considerados no indicados. No hubo diferencias significativas para el resto de pruebas microbiológicas. No se realizó análisis comparativo entre focos al tratarse de un tamaño muestral pequeño en relación al número total de focos registrados.

		Indicación de antibioterapia n, (%)			p
		Sí	No	Duda	
Gravedad	No infección	57 (82.6)	8 (11.6)	4 (5.8)	0.23
	Localizada	92 (93.9)	3 (3.1)	3 (3.1)	
	Sepsis	48 (96.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	
	Sepsis grave	9 (100)	0	0	
	Shock séptico	3 (100)	0	0	
Origen infección	Comunitaria	71 (94.7)	2 (2.7)	2 (2.7)	0.99
	R.A.S.	29 (93.5)	1 (3.2)	1 (3.2)	
	Nosocomial	57 (95.0)	2 (3.3)	1 (1.7)	
Tipo Servicio	Médico	100 (84.7)	11 (9.3)	7 (5.9)	0.12
	Quirúrgico	82 (94.3)	3 (3.4)	2 (2.3)	
	Traumatología	24 (100)	0	0	
	Hematología	17 (100)	0	0	
ATB previa	Sí	50 (96.2)	2 (3.8)	0	0.22
	No	173 (89.2)	12 (6.2)	9 (4.6)	
Ingreso previo	Sí	54 (88.5)	5 (8.2)	2 (3.3)	0.62
	No	169 (91.4)	9 (4.9)	7 (3.8)	
Estancia en UCI	Sí	25 (92.6)	1 (3.7)	1 (3.7)	0.89
	No	198 (90.4)	13 (5.9)	8 (3.7)	
Antecedente de multi-R	Sí	17 (100)	0	0	0.39
	No	206 (90.0)	14 (6.1)	9 (3.9)	
Metástasis	Sí	9 (64.3)	3 (21.4)	2 (14.3)	0.002
	No	214 (92.2)	11 (4.7)	7 (3.0)	
Micro Falta*	Sí	119 (88.1)	9 (6.7)	7 (5.2)	0.27
	No	194 (93.7)	5 (4.5)	9 (3.7)	
Hemocultivos	Faltan	27 (87.1)	0	4 (12.9)	0.006
	No faltan	196 (91.2)	14 (6.5)	5 (2.3)	
Muestra respiratoria	Faltan	22 (88.0)	0	3 (12.0)	0.032
	No faltan	201 (91.0)	14 (6.3)	6 (2.7)	

Tabla 22. Indicación de antibioterapia. Comparación entre el % de antibioterapia indicada a criterio de los investigadores (columnas) en función de la existencia o no de las distintas variables analizadas (filas).
 ATB: Antibioterapia Multi-R: microorganismo multi-resistente. R.A.S.: Relacionado con asistencia sanitaria. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
 *Micro falta: pacientes en que, a criterio de los investigadores, alguna/s prueba/s microbiológica/s no solicitadas debieron haberse pedido.

Se analizó la relación entre las distintas modalidades de tratamiento antibiótico (empírico y dirigido) y la utilización de antibióticos sin indicación. Para ello, se seleccionaron exclusivamente aquellos tratamientos que sólo pertenecían a alguna de esta categoría. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de estos grupos.

4.11.2. Inicio de antibioterapia

El momento de inicio de la antibioterapia no varió en función a la edad ni al índice de comorbilidad de Charlson ($p=0.84$ y $p=0.058$ respectivamente). De forma individualizada, el único antecedente que se relacionó con un inicio tardío de la antibioterapia fue el oncológico, ya fuera con o sin metástasis: en el caso de enfermedad oncológica localizada, el inicio tardío tuvo lugar en 6 de 51 (11.8%) pacientes frente a 4 de 163 (2.5%) sin enfermedad oncológica ($p=0.013$). Por su parte, en pacientes oncológicos con enfermedad diseminada el inicio se consideró tardío en 2 de 8 pacientes (25.0%) frente a 8 de 206 (3.9%), $p=0.047$. En la tabla 23 se muestran los factores analizados frente al momento de inicio de antibioterapia. En relación con el estudio microbiológico realizado, el no haber solicitado hemocultivos y/o urocultivos cuando estos estaban indicados se asoció significativamente a un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico en el análisis univariante. No se encontraron diferencias significativas en el momento de inicio de la antibioterapia en función del tipo de tratamiento empírico, dirigido o profiláctico. Sí hubo diferencias significativas en función al origen de la infección: el inicio de la antibioterapia se consideró correcto en todos los

casos de infección relacionada con asistencia sanitaria al igual que en el 97.2% de los casos de infecciones adquiridas en la comunidad, mientras que en el caso de las infecciones nosocomiales, hasta en un 13.5% el inicio se consideró tardío.

		Inicio de antibioterapia n, (%)		p
		Tardío	Correcto	
Gravedad	No infección	2 (3.3)	58 (96.7)	0.86
	Localizada	5 (5.6)	84 (94.4)	
	Sepsis	2 (4.4)	43 (95.6)	
	Sepsis grave	2 (4.4)	8 (88.9)	
	Shock séptico	0	2 (100)	
Origen infección	Comunitaria	2 (2.8)	69 (97.2)	0.018
	R.A.S.	0	26 (100)	
	Nosocomial	7 (13.5)	45 (86.5)	
Tipo Servicio	Médico	4 (4.1)	93 (95.9)	0.24
	Quirúrgico	4 (5.0)	76 (95.0)	
	Traumatología	0	23 (100)	
	Hematología	2 (14.3)	12 (85.7)	
ATB previa	Sí	4 (8.0)	46 (92.0)	0.25
	No	6 (3.7)	158 (96.3)	
Ingreso previo	Sí	3 (5.8)	49 (94.2)	0.71
	No	7 (4.3)	155 (95.7)	
Estancia en UCI	Sí	0	23 (100)	0.61
	No	10 (5.2)	181 (94.8)	
Antecedente de multi-R	Sí	2 (12.5)	14 (87.5)	0.17
	No	8 (4.0)	190 (96.0)	
Micro Falta*	Sí	8 (6.9)	108 (93.1)	0.11
	No	2 (2.0)	96 (98.0)	
Hemocultivo	Falta	4 (13.8)	25 (86.2)	0.03
	No falta	6 (3.2)	179 (96.8)	
Urocultivo	Falta	3 (21.4)	11 (78.6)	0.02

		Inicio de antibioterapia n, (%)		p
		Tardío	Correcto	
	No falta	7 (3.5)	193 (96.5)	

Tabla 23. Evaluación del inicio de la antibioterapia. ATB: Antibioterapia Multi-R: microorganismo multi-resistente. R.A.S.: Relacionado con asistencia sanitaria. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

*Micro falta: pacientes en que, a criterio de los investigadores, alguna/s prueba/s microbiológica/s no solicitadas debieron haberse pedido.

En la tabla 24 se muestra el análisis multivariante de los factores que se relacionaron con inicio tardío de la antibioterapia, donde se puede observar que tanto el origen de la infección como la ausencia de hemocultivos cuando se consideraron necesarios por los evaluadores mantuvieron su asociación con inicio tardío de la antibioterapia.

Variable	HR	IC 95%	p
Cáncer localizado	1.66	0.24-11.47	0.61
Cáncer metastásico	3.75	0.34-40.87	0.28
Origen infección	0.31	0.10-0.93	0.04
Hemocultivos faltan	6.03	1.15-31.80	0.03
Urocultivo	7.14	1.05-48.35	0.44

Tabla 24. Análisis multivariante de factores relacionados con inicio tardío de la antibioterapia. HR: Hazard ratio, IC: Intervalo de confianza

4.11.3. Espectro

Como ya se mostró en apartados anteriores, hubo un total de 168 prescripciones cuyos espectros fueron considerados correctos (en el grupo de prescripciones en que se consideró que existió indicación y que el inicio de la antibioterapia fue correcta). Ni la edad de los pacientes ni el índice de comorbilidad de Charlson mostraron relación con la proporción de tratamientos con espectro incorrecto ($p=0.44$ y $p=0.16$). De los antecedentes personales incluidos en el índice de comorbilidad de Charlson, sólo la Diabetes Mellitus tipo 2 y la arteriopatía periférica se relacionaron con mayor

proporción de tratamientos incorrectos. En los pacientes diabéticos, el espectro fue incorrecto en 13 de 39 pacientes (33.3%) frente a 31 de 173 (17.9%) de pacientes no diabéticos ($p=0.031$). En el caso de pacientes con arteriopatía periférica, el tratamiento fue incorrecto en 6 de 9 pacientes (66.7%) frente a 38 de 203 pacientes (18.7%) sin antecedente de arteriopatía ($p=0.003$). Del resto de antecedentes, la existencia de tratamiento oncológico activo mostró tendencia a tener menor proporción de espectros incorrectos, sin llegar a la significación estadística: 1 de 19 pacientes (5.6%) frente a 43 e 194 pacientes (22.2%) sin este antecedente ($p=0.078$).

En la tabla 25 se muestra el análisis de factores de riesgo que pudieran influir en la selección de un espectro antimicrobiano inapropiado. La proporción de tratamientos incorrectos fue progresivamente mayor a medida que la gravedad de la infección también aumentaba, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0.012$). La proporción de tratamientos con espectro incorrecto fue también mayor en aquellos casos en que los investigadores consideraron que faltó alguna prueba microbiológica ($p=0.027$). Los hemocultivos fue la única solicitud donde su ausencia, en caso de haber sido considerada necesaria por los evaluadores, se relacionó con mayor proporción de espectros incorrectos comparado con las situaciones en que no se consideraron necesarios: 12 de 27 (44.4%) frente a 32 de 185 (17.3%), $p=0.002$.

		Cobertura antibiótica n, (%)		p
		Incorrecta	Correcta	
Gravedad	No infección	6 (11.1)	48 (88.9)	0.012
	Localizada	18 (20.0)	72 (80.0)	
	Sepsis	14 (29.8)	33 (70.2)	
	Sepsis grave	4 (50.0)	4 (50.0)	
	Shock séptico	2 (66.7)	1 (33.3)	
Origen infección	Comunitaria	18 (25.4)	53 (74.6)	0.77
	R.A.S.	7 (23.3)	23 (76.7)	
	Nosocomial	15 (30.0)	35 (70.0)	
Tipo Servicio	Médico	24 (24.5)	74 (75.5)	0.09
	Quirúrgico	18 (23.1)	60 (76.9)	
	Traumatología	2 (8.7)	21 (91.3)	
	Hematología	0	13 (100)	
ATB previa	Sí	14 (30.4)	32 (69.6)	0.06
	No	30 (18.1)	136 (81.9)	
Ingreso previo	Sí	9 (17.6)	42 (82.4)	0.34
	No	35 (21.7)	126 (78.3)	
Estancia en UCI	Sí	7 (28.0)	18 (72.0)	0.24
	No	37 (19.8)	150 (80.2)	
Antecedente de multi-R	Sí	5 (33.3)	10 (66.7)	0.18
	No	39 (19.8)	158 (80.2)	
Micro Falta*	Sí	29 (26.4)	81 (73.6)	0.03
	No	15 (14.7)	87 (85.3)	
Tratamiento empírico	Sí	34 (29.1)	83 (70.9)	0.001
	No	10 (10.5)	85 (89.5)	
Tratamiento dirigido	Sí	10 (19.6)	41 (80.4)	0.5
	No	34 (21.1)	127 (78.9)	

Tabla 25. Evaluación del espectro frente a microorganismos gram negativos y gram positivos. ATB: Antibioterapia Multi-R: microorganismo multi-resistente. R.A.S.: Relacionado con asistencia sanitaria. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. *Micro falta: pacientes en que, a criterio de los investigadores, alguna/s prueba/s microbiológica/s no solicitadas debieron haberse pedido.

En la tabla 26 se muestra el análisis multivariante de los factores que se relacionaron con un espectro antibiótico incorrecto, según los criterios

definidos en Material y Métodos. De todos los incluidos en el análisis, mantuvieron la relación con espectro incorrecto el antecedente de uso de antibioterapia previa, el antecedente de arteriopatía periférica y la ausencia de hemocultivos considerados necesarios por los evaluadores. Dado el tamaño muestral pequeño, se decidió dividir la variable Gravedad de la infección en 2 categorías: Leve y Severa, incluyendo la primera aquellos casos definidos como No infección, Infección Localizada y Sepsis y, en el caso de la categoría Severa, los casos de sepsis grave y Shock Séptico.

Variable	HR	IC 95%	p
Tipo Servicio	1.29	0.82-2.03	0.27
Gravedad Infección	4.60	0.76-27.91	0.09
DM2	1.68	0.67-4.22	0.27
Tto. empírico	1.84	0.80-4.23	0.15
ATB previo	2.43	1.08-5.47	0.03
Hemocultivos faltan	4.06	1.48-11.14	0.007
Micro nada falta*	1.20	0.50-2.93	0.67
Tto. oncológico	0.53	0.11-2.56	0.43
Arteriopatía periférica	9.02	1.93-42.16	0.005

Tabla 26. Análisis multivariante de factores relacionados con espectro antibiótico incorrecto. ATB: Antibiótico, DM2: Diabetes mellitus tipo 2, HR: Hazard ratio, IC: Intervalo de confianza, Tto: tratamiento. Micro nada falta: Ninguna prueba microbiológica no solicitada fue considerada necesaria por los investigadores.

5. Discusión

5. Discusión

En este trabajo se ha estudiado la frecuencia de prescripción de antimicrobianos en pacientes hospitalizados en un hospital terciario universitario así como las características de la prescripción de estos agentes a partir del análisis de los contextos epidemiológico, clínico y microbiológico de todos los pacientes que los estaban recibiendo. Los objetivos últimos son identificar áreas de mejora en el ámbito de la prescripción de antimicrobianos y poder elaborar una estrategia eficaz dentro del programa de optimización de antimicrobianos de nuestro hospital.

Para alcanzar los objetivos propuestos se ha diseñado y ejecutado un estudio transversal de prevalencia de uso de antimicrobiano así como de evaluación integral de la calidad de prescripción a través del análisis de los datos contenidos en la historia clínica y los sistemas de información del hospital. La evaluación integral de la calidad de prescripción incluyó:

- a) **Comorbilidad y datos demográficos** de los pacientes
- b) **Características de la infección:** origen epidemiológico, foco, gravedad así como la presencia de factores de riesgo de participación de microorganismos multirresistentes.
- c) **Características del estudio microbiológico realizado:** relación de pruebas microbiológicas que estaban indicadas así como aquellas

finalmente solicitadas así como la idoneidad del momento de solicitud.

- d) **Características de la prescripción antimicrobiana:** existencia de indicación de uso de antimicrobianos, tipo de antibioterapia así como la idoneidad del espectro (de acuerdo con los protocolos locales), posología y duración, esta última, por tratarse de un estudio transversal, evaluable sólo en aquellos pacientes en los que esta era excesiva.

El análisis de la información se ha realizado de forma global considerando todos los pacientes y además se ha realizado una división por áreas: Médica, Quirúrgica, Hematología y Traumatología, debido a la diferente problemática respecto a la patología infecciosa existente en cada una de ellas. Igualmente, los antimicrobianos han sido divididos por grupos funcionales y no por familias clásicas, con el objetivo de analizarlos de la misma forma en que son prescritos, esto es, pensando en la indicación y el espectro deseados.

5.1. PREVALENCIA DE USO DE ANTIMICROBIANOS

Se identificaron un total de 246 pacientes que estaban recibiendo tratamiento antimicrobiano (46.7% de todos los ingresados mayores de 14 años). Esta cifra pudiera estar infraestimada debido a la existencia de pacientes ingresados cuya antibioterapia todavía no estuviera incluida en el sistema de prescripción electrónica. Sin embargo, este

problema queda minimizado por el diseño del estudio y, precisamente por el propio sistema de prescripción: los pacientes ingresados con anterioridad al día del análisis fueron incluidos forzosamente dado que único sistema válido de prescripción en nuestra institución es el electrónico. Por otro lado, los pacientes ingresados en el mismo día del análisis pero más allá de las 8:00 a.m. quedaban excluidos por el diseño del estudio.

Si bien la cifra absoluta de pacientes que recibían antimicrobianos podría resultar baja ($n=246$), estos pacientes suponían el 46.7% de todos los ingresados. Como veremos a continuación es un valor elevado, sobre todo si lo comparamos con instituciones de otros países (más si cabe si tenemos en cuenta que no se incluyeron las unidades de críticos). En el último estudio de prevalencia de uso de antimicrobianos de ámbito europeo realizado por la red EARS-NET, promovida por los E-CDC (18), cuya metodología de selección de pacientes fue la misma que la de nuestro estudio(42), se observa una prevalencia media de los países participantes del 35.0% (con un rango de 21.4% a 54.7%), siendo la de nuestro país del 45.1%. Otros estudios multicéntricos de prevalencia europeos, como los de *Ansari et al* y *Zarb et al*, con metodología similar, muestran cifras más cercanas a las de EARS-Net(18) que a las obtenidas por nuestro estudio, nunca superiores al 40% de pacientes con antimicrobianos(65,72). Esta diferencia es especialmente llamativa si se tiene en cuenta que en los citados estudios(18,65,72) se incluyeron los pacientes ingresados en unidades de críticos, donde el consumo de antibióticos es considerablemente mayor que

en plantas convencionales (18,57,65,72,73). A nivel nacional, los estudios multicéntricos EPINE, realizados anualmente desde 1990(74,75), cuyo objetivo fundamental es el análisis de la prevalencia de infección nosocomial, incluyen el registro del número de pacientes que reciben antimicrobianos. En ellos destaca una cifra ascendente desde el año 1990 del 33.8% hasta el 45.7% en el año 2013. Hay que hacer mención nuevamente que en este estudio se recogieron datos en las unidades de críticos (con un porcentaje de pacientes con tratamiento antimicrobiano del 60.18%).

5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON ANTIMICROBIANOS

Con un índice de comorbilidad de Charlson no ajustado por edad de 2.2, las comorbilidades más frecuentes fueron el antecedente oncológico, la DM2 y la EPOC. Esta hecho, sobre todo en el caso de pacientes oncológicos y diabéticos, se relaciona con la alteración de la inmunidad que acontece en ambos. En los pacientes oncológicos, la inmunidad se ve alterada tanto por la enfermedad tumoral como por los tratamientos recibidos con el objetivo de controlar ésta. La DM2, por su parte, influye tanto en la etiología de la infección como en el curso de infección, potencialmente más tórpido. En este sentido, en el estudio multicéntrico de *Marchant Jr et al*(76) se comparó la evolución post-artroplastia de rodilla o cadera entre pacientes no diabéticos y diabéticos controlados y no

controlados entre 1988 y 2005: en pacientes diabéticos la tasa de infección post-quirúrgica fue mayor que en pacientes no diabéticos (y entre pacientes diabéticos, esta cifra fue mayor en aquellos con glucemias no controladas).

Otros condicionantes de una posible evolución desfavorable estaban presentes en el 35.0% de los 160 pacientes con infección activa, siendo las más frecuentes la existencia de material protésico, la inmunosupresión y la infección profunda.

Los procedimientos invasivos a que estaban sometidos los pacientes son elementos a destacar, por el riesgo que suponen para el desarrollo de infecciones. De ellos destaca que hasta un 45% de los pacientes tenían una vía venosa periférica y el 40% una sonda vesical. Si bien no entraba dentro de los objetivos de este estudio de prevalencia, optimizar el uso de dichos dispositivos puede ser clave a la hora de reducir de forma eficaz la tasa de infecciones nosocomiales y, de forma indirecta, el consumo de antimicrobianos, tal y como se demuestra en la literatura publicada sobre prevalencia de uso, riesgo de infección asociado y posibilidades de mejora del uso de dichos dispositivos(77-83). La evaluación a partir de la historia clínica, sin valorar directamente al paciente, podría entenderse como una limitación en este apartado, en aquellos en que ni el clínico ni la enfermería responsables hicieran referencia a ellos en la historia clínica y no se pudiera deducir por otros medios (vías venosas en pacientes sin medicación intravenosa, sonda vesical sin control de diuresis, etc.). En

este sentido, encontramos en el estudio EPINE 2013 una cifra de pacientes que tenían una vía venosa periférica o sonda urinaria era del 68.7% y del 19.0% respectivamente, cifras dispares con nuestros resultados(74) que apoyarían la tesis de la infraestimación de nuestro estudio.

A estos condicionantes de los pacientes hay que añadir los factores de riesgo para que la infección sea causada por microorganismos resistentes, como son: a) el consumo de antimicrobianos previamente al proceso infeccioso recogido que, en nuestro estudio tuvo lugar hasta en el 23.8% de los pacientes; b) ingreso previo, en el 27.6%; c) estancia en unidades de críticos en el 12.4% y d) colonización o infección previa por un microorganismos resistente, en el 5.9%. Llegados a este punto, hemos de destacar que en el momento de la realización del presente estudio, en la institución se estaba produciendo un brote nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productor de carbapenemasas de tipo OXA48(84,85), que podría justificar al menos en parte el elevado porcentaje de pacientes que recibían antimicrobianos de amplio espectro, como veremos más adelante. Todos estos factores, dependientes del paciente y presentes en el momento en que el clínico debe tomar la iniciativa de prescribir antimicrobianos, pueden modificar el resultado final del proceso y, por tanto, es indispensable tenerlos en cuenta a la hora de desarrollar programas de mejora del uso de los mismos.

5.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES

En nuestro estudio, el número total de pacientes ingresados fue de 527, de los cuales 185 (35.1%) tenían una infección activa para la cual estaban recibiendo antimicrobianos. En el estudio EPINE de 2013(74), el número total de pacientes ingresados registrados fue de 56067, de los cuales 14123 (25.2%) tenían infección. Es decir, la tasa de pacientes ingresados con infección fue algo superior en nuestro hospital, sobre todo si recordamos que en EPINE los pacientes ingresados en unidades de críticos sí fueron incluidos a diferencia de nuestro estudio.

La suma de las infecciones nosocomiales e infecciones de inicio comunitario tras ingreso previo, en pacientes en hemodiálisis o con quimioterapia, provenientes de residencias de ancianos, etc. superó al comunitario (53.3 frente a 46.7%). Esos resultados son similares a la mayoría de estudios en que se analiza la prevalencia de infecciones(40-42,46,65,86). En este apartado, los estudios EPINE(74,75) no aportan información, al no incluir la diferenciación de infección relacionada con la asistencia sanitaria de la adquirida en la comunidad, más allá de pacientes con infección nosocomial cuyo origen fue un ingreso previo, sin incluir otro tipo de relación con asistencia sanitaria, como la adquisición en residencias de ancianos medicalizados, pacientes en hemodiálisis, etc.

En el contexto nosocomial cabe destacar las diferencias observadas entre nuestro estudio y el estudio EPINE de 2013(74) en lo referido a la infección urinaria. En nuestro caso, hubo un total de 20 pacientes con dicho foco (12.0% del total), siendo sólo en 10 casos de origen nosocomial, que suponen el 11.2% del total de infecciones nosocomiales o relacionadas con el medio sanitario recogidas, mientras que en el estudio EPINE de 2013(74), el 20.5% de las infecciones nosocomiales eran debidas a este foco. En otro ámbito, como el de EEUU, *Magill et al*(87,88) ha realizado sendos estudios de prevalencia de infección relacionada con el entorno sanitario en los años 2012 y 2014. En ellos, la prevalencia de infección del tracto urinario suponen el 15.5 y el 12.9% respectivamente. En sentido contrario, la infección del lecho quirúrgico fue más frecuente en EPINE con un 29.05% del total de pacientes con infección(74) mientras que en nuestro caso fue del 18.0%. Por su parte, los estudios multicéntricos estadounidenses de *Magill et al* de los años 2012 y 2014(87,88) mostraron una prevalencia del 18 y del 21.8% respectivamente (siempre en relación a la infección nosocomial o relacionada con el entorno sanitario). A grandes rasgos, se podría decir que nuestra institución se encuentra en un punto intermedio en la prevalencia de infecciones nosocomiales o relacionadas con el entorno sanitario, tanto si comparamos los datos con las cifras de nuestro entorno más cercano (EPINE 2013(74)) como con otros entornos sanitarios (*Magill et al*(87,88)), a diferencia de lo que ocurría con la prevalencia de uso de antimicrobianos (mayor en nuestra institución y nuestro entorno que en la mayoría de estudios europeos).

En nuestro estudio, el foco infeccioso más frecuente fue el respiratorio, seguido del intraabdominal. En este sentido cabe destacar el impacto de la estacionalidad en dichas infecciones respiratorias. Como destaca *Jenkins et al*(89) en su estudio internacional, la incidencia de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se relaciona con las épocas frías del año, como se observa en la figura 34, tomadas del mismo trabajo(89). Y ello tiene, a su vez, un impacto en el consumo de antimicrobianos, como se puede observar en la figura 35 del mismo autor(89). Por su parte, *Weinberger et al*(90) también estudió la tendencia estacional de la presentación de la infección por *Streptococcus pneumoniae*, observando una mayor incidencia global de infección por este patógeno y su presentación como neumonía en los meses fríos del año. Teniendo esto en cuenta, no es de extrañar el alto número de infecciones respiratorias en nuestro estudio, dado que fue realizado en noviembre, esto es, en plena curva ascendente para la incidencia de las infecciones respiratorias.

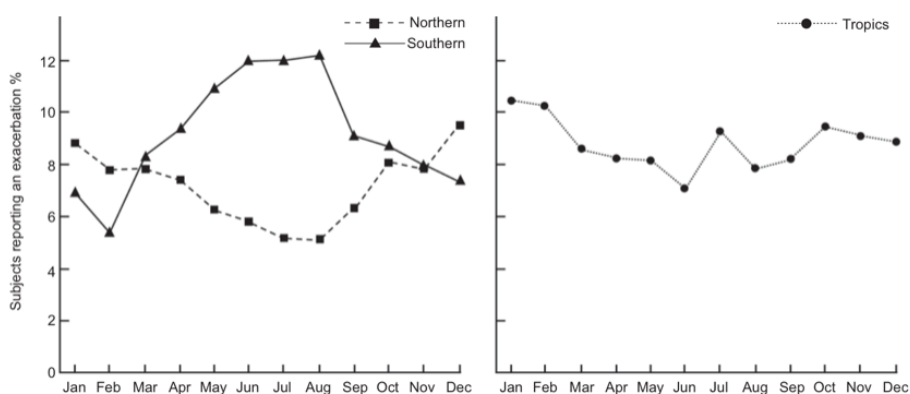


Figura 34. Tomadas de *Jenkins et al*(89). Distribución de las exacerbaciones de EPOC en función de los meses del año. A la izquierda en países del hemisferio norte y sur, a la derecha, países de la franja tropical.

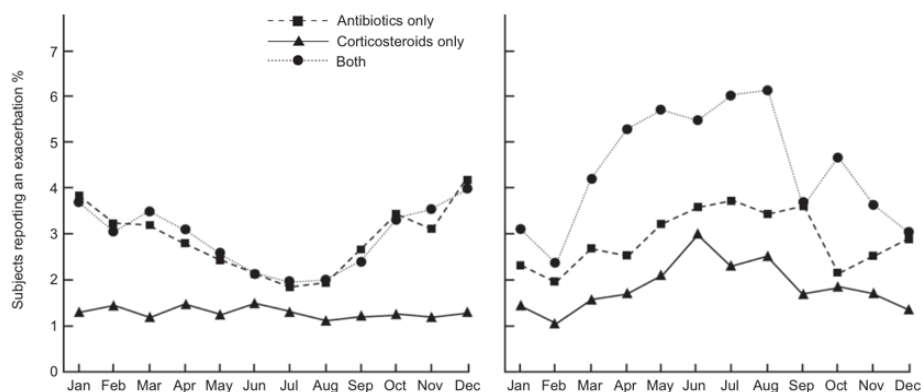


Figura 35. Tomada de *Jenkins et al(89)*. Uso de antibióticos en pacientes con exacerbación de EPOC en relación al mes del año. A la izquierda en países del hemisferio norte a la derecha, del hemisferio sur.

Otro aspecto destacado es la gravedad de los procesos infecciosos.

En nuestro estudio, la mayoría de pacientes se encontraban en situación de infección localizada (61.3%) o de sepsis (31.3%), lo cual se justifica si tenemos en cuenta, nuevamente, la no inclusión de pacientes críticos.

5.4. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

De forma global, se solicitó alguna prueba microbiológico al 74.1% de los pacientes con infección o sospecha de infección que estaban recibiendo tratamiento antimicrobiano :

- Hemocultivos: teniendo en cuenta que la rentabilidad diagnóstica de los hemocultivos en la bacteriemia es al menos del 80%(91,92) y la escasa invasividad de la prueba, es llamativo que no se realizaran en 1 de cada 5 pacientes que sí tenían indicación.

- Muestra respiratoria: aunque el papel de esta muestra

es controvertida(93), los investigadores consideraron que en el 45.5% de los pacientes de nuestro estudio en los que dicha prueba estaba indicada, no se realizó. En este sentido, *Koulenti et al*(94) realizaron un estudio multicéntrico europeo para describir el manejo diagnóstico que se realiza de la neumonía con necesidad de ventilación mecánica. En él, tan sólo en el 13.8% de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad se solicitó estudio de esputo. Sin embargo, el estudio no aporta datos acerca de la proporción de pacientes sin cultivo de esputo en que se debiera haber solicitado.

Nuevamente, la evaluación realizada, sin valorar al paciente directamente limita la valoración de este resultado, dado que faltaría saber en cuántas ocasiones el clínico sí solicitó el esputo pero el paciente no fue capaz de expectorar.

- Exudado y urocultivo: se consideraron ausentes en casi el 20% de los pacientes que tenían indicación de ambas pruebas.

Este manejo subóptimo del Servicio de Microbiología tiene un impacto directo en las proporciones de tratamientos empíricos y dirigidos: de todos los principios activos empleados para el tratamiento de una infección activa, el 71.0% eran tratamientos empíricos, mientras que los tratamientos dirigidos supusieron el 29.0%. Esta distribución de los antimicrobianos puede tener un impacto significativo en la ecología bacteriana. El tratamiento dirigido, por definición tiene el menor espectro posible, al tener como objetivo un microorganismo concreto mientras que, en el caso del tratamiento empírico, el objetivo a tratar son todos los posibles agentes etiológicos que

pudieran estar implicados en la infección a tratar. Además, el hecho de conocer el agente que produce la infección reduce las posibilidades de error en la elección del antimicrobiano, como se mostrará más adelante. Si a este hecho unimos que el nicho etiológico más frecuente en nuestros resultados es el relacionado con la asistencia sanitaria y el nosocomial (ambos con mayor probabilidad de microorganismos resistentes), el impacto anteriormente descrito se multiplica(95-97).

La identificación del agente que produce la infección tiene una relevancia también en términos de resultado clínico. Este hecho cobra mayor relevancia si cabe si recordamos el contexto epidemiológico en que se realizó el estudio en nuestra institución, con la existencia de un brote de *K. pneumoniae* productor de carbapenemasa de tipo OXA48 (84,85), con una alta prevalencia de pacientes colonizados y, por tanto, con posibilidad de que los procesos infecciosos fueran causados por este agente, forzando a iniciar en determinadas situaciones, tratamientos empíricos de muy amplio espectro y con coberturas antibióticas solapadas y fármacos en fases tempranas de investigación(84,85,98-101)lo cual conlleva un aumento del uso de antimicrobianos y del coste sanitario, como se analiza en el artículo especial de Sara Cosgrove(95) en el que la autora describe el impacto negativo en el resultado clínico y el coste económico que los microorganismos resistentes más prevalentes tienen en comparación con los mismos agentes sin resistencias. Varios estudios posteriores(102,103) corroboran esta situación para distintos tipos de microorganismos.

5.5. EVALUACIÓN DEL USO DE LOS ANTIMICROBIANOS

De forma global, no se encontró evidencia de indicación de tratamiento antimicrobiano (como indicación profiláctica o para el tratamiento de una infección) en el 5.7% de los pacientes que lo estaban recibiendo. En nuestro análisis comparativo, encontramos que sólo el antecedente de enfermedad oncológica metastásica y la ausencia de petición de hemocultivos y de muestra respiratoria se relacionaron de forma significativa con un exceso de indicaciones inapropiadas. En el caso de la enfermedad metastásica, esto podría deberse a la existencia, en estos pacientes, de fiebre de causa tumoral y no infecciosa, unido a que la evaluación realizada por los investigadores tuvo lugar más allá del momento inicial en que se tomó la decisión de comenzar la antibioterapia, donde discernir ambas entidades no es posible. Por tanto, no sería un exceso de indicaciones sino, más bien, un déficit de reevaluaciones de los pacientes. No se encontró bibliografía al respecto en el momento de la edición de nuestro estudio. En el apartado de las pruebas microbiológicas, podría deberse a cuadros infecciosos no bacterianos que no justificarían el inicio de la antibioterapia y en los que un resultado negativo en el hemocultivo y/o la muestra respiratoria podrían ayudar a tomar la decisión.

En los que sí se consideró que existía indicación para el uso de

antimicrobianos, el espectro empleado fue considerado apropiado en el 68.3% de los casos, como se puede observar en la figura 17 de los Resultados. Esto supone una presión antimicrobiana innecesaria que pudiera acarrear la aparición de eventos adversos y/o interacciones con otros fármacos así como selección de microorganismos resistentes, todo ello de forma innecesaria. En nuestro análisis comparativo univariante, tanto la Diabetes Mellitus tipo 2 como la existencia de arteriopatía periférica fueron antecedentes que se relacionaron significativamente con un espectro incorrecto, mientras que estar recibiendo tratamiento oncológico activo fue un factor protector de un espectro correcto. La gravedad del paciente fue un factor relacionado con un espectro erróneo. Concretamente, a mayor gravedad, mayor tasa de espectro incorrecto: el porcentaje de espectro considerado incorrecto aumentó en relación con la mayor gravedad del paciente (desde el 20% en las infecciones localizadas hasta el 66.7% en el shock séptico). Sin embargo, esta hecho debe analizarse con cautela. En primer lugar, debiera demostrarse en estudios con inclusión de mayor número de pacientes con infecciones graves y/o shock séptico (en nuestro trabajo, tan sólo 3 pacientes con shock séptico). En segundo lugar, la mayor gravedad del paciente obliga a aumentar el espectro para cubrir microorganismos resistentes (aunque su probabilidad de ser el agente causal sea escasa) para asegurar la supervivencia del paciente, si bien este hecho debería haberse tenido en cuenta por los evaluadores. En línea con lo ocurrido con la indicación de antibioterapia, el espectro fue frecuentemente más incorrecto en aquellos pacientes en que se realizó un estudio microbiológico subóptimo: de forma global, en aquellos en que se consideró

que faltó alguna prueba microbiológica y, de forma específica, en los que no se extrajeron hemocultivos cuando, a criterio de los investigadores, debieran haberse solicitado. Finalmente, como cabía esperar, el tratamiento empírico tuvo significativamente mayor porcentaje de error en la cobertura antimicrobiana que el dirigido. En el análisis multivariante realizado, tan sólo la existencia de arteriopatía periférica, la ausencia de hemocultivos y haber recibido antibioterapia previa (cuyo valor de *p* rozó la significación estadística) se relacionaron con una cobertura antibiótica incorrecta.

En cuanto al tipo de indicación, no hubo excesivas diferencias: en nuestro caso, el 24.8% de las prescripciones tenían una indicación profiláctica y el 75.2% tenían como objetivo el tratamiento de una infección activa (dirigida o empírica), mientras que en el estudio europeo(42) fueron del 27 y del 73% respectivamente.

Cuando se comparó la idoneidad de la cobertura en función al tipo de tratamiento, se observó que, frente al casi 90% y al 80% de idoneidad de las profilaxis y tratamientos dirigidos/dirigibles, tan sólo el 60% de los tratamientos empíricos eran correctos. Estas diferencias pudieran explicarse si analizamos las características de los tipos de indicaciones:

a) El tratamiento profiláctico es estándar, basado en guías locales con poca variabilidad entre pacientes. En este tipo de indicación, como se verá más adelante, el principal campo de mejora lo

encontraremos en la duración (del 68% en que se evaluó la duración, ésta se encontró excesiva en el 45% de los casos).. En un estudio publicado en 2003 de *van Kasteren et al*(104) se evaluó la adherencia a las guías locales de profilaxis antibiótica quirúrgica en 13 hospitales de Alemania. El resultado fue que tan sólo en el 8% de los casos la elección del principio activo fue errónea, mientras que la duración se consideró excesiva en el 18% de los casos. En esta misma línea, el estudio de *Cisneros et al*(105) conocido como PRIOAM, encontró que, en la evaluación inicial del uso de antimicrobianos, hasta un 56% de los tratamientos profilácticos eran mejorables. De estos tratamientos mejorables, el número de dosis fue incorrecta en el 54%, el momento de administración lo fue en el 32% y el error en la elección del fármaco en el 14%, que es la variable que se analizó en nuestro estudio.

b) El tratamiento dirigido/dirigible hace referencia a pacientes en los que se disponía de muestras microbiológicas consideradas válidas para poder elegir un antibiótico concreto, lo cual simplifica la toma de decisiones al clínico en el momento de elegir un antimicrobiano.

c) El tratamiento empírico es el más difícil de plantear, al ser necesario considerar todos los microorganismos que pudieran producir el síndrome infeccioso en cuestión, en lo cual influye no sólo el foco, sino también características del paciente y del entorno en que se produce la infección (epidemiología local, tanto hospitalaria como comunitaria del paciente). Este hecho cobra especial importancia en un contexto como el de nuestro estudio, donde la comorbilidad y los factores de riesgo para multi-resistencia y para mala evolución de la infección presentan índices elevados,

como se ha destacado con anterioridad. Es por ello que no debe resultar extraño la cifra de tratamientos con espectros considerados incorrectos, si bien, la existencia de una guía de uso de antimicrobianos en la que se incluyen tratamientos empíricos debería ayudar a disminuirla.

La calidad de la prescripción antimicrobianos varió en los distintos grupos analizados, destacando una cobertura correcta del 100 y del 91.3% en los servicios de Hematología y Traumatología con unas diferencias comparados con los servicios médicos y quirúrgicos que rozan la significación estadística ($p=0.09$). Ello podría deberse a consideraciones totalmente enfrentadas para cada uno de estos servicios:

a) En el caso de Traumatología la ecología de las infecciones es constante y muy predecible (flora cutánea que sobreinfecta la cirugía), como se puede ver en el estudio de *Titécat et al*(106) en el que se observa que la etiología a lo largo de 10 años en una misma institución apenas muestra variaciones. En su caso, el 70% de las infecciones de debió cocos gram positivos. Igualmente, el tratamiento empírico en el contexto de estos pacientes suele ser estándar, basado más en las características de la infección y el grado de nosocomialidad que en otras variables que, en el caso de pacientes con infecciones en otros órganos o aparatos sí habría que tener en cuenta. En este sentido, basta ver las recomendaciones de tratamiento empírico de la guía de la IDSA para la infecciones de prótesis articular para constatar este hecho(107).

b) En Hematología, la necesidad de cubrir un abanico de posibilidades es tan amplio debido al perfil de pacientes (altos grados de nosocomialidad, inmunosupresión, tratamientos antibióticos previos, etc.), la cobertura antimicrobiana también se convertiría en un estándar de antimicrobianos pero, en este caso, de muy amplio espectro. De hecho, tan sólo hubo un tratamiento considerado no idóneo, y fue debido a una cobertura evaluada como *muy escasa*. En relación con nuestro estudio, Yeo *et al*(108) publicaron los resultados de la evaluación y desarrollo de un PROA en un servicio de Hemato-Oncología en Singapur. Del total de 580 recomendaciones realizadas, el 4.0% se debió a tratamientos considerados insuficientes por espectro y algo menos del 20% por tratamientos excesivos. Esta diferencia con nuestro estudio probablemente radique en que la evaluación se realizó exclusivamente de antimicrobianos de amplio espectro (carbapenemes, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, piperacilina-tazobactam y vancomicina) y al tamaño muestral: en nuestro caso, se limitó a una auditoría puntual mientras que en el estudio de Yeo *et al* se realizó durante 23 meses de forma prospectiva.

Es destacable la relativa similitud entre nuestras cifras y las de los hospitales españoles registrados en el estudio europeo(18) o la ya mencionada en el estudio de prevalencia de infección nosocomial en hospitales españoles (EPINE) del año 2013 (45.7%)(75). Esto pone en valor un aspecto destacado de la prescripción de antimicrobianos: la influencia del entorno y la cultura de uso de antimicrobianos regional/local: la decisión

clínica se basa, además de en la evidencia científica, en la experiencia propia y, en caso de no poseer dicha experiencia, en las líneas marcadas por clínicos que la tienen en su entorno(109,110). Es por ello que la formación clínica y la colaboración de clínicos experimentados en el área de las infecciones en cada área de intervención deben ser puntos maestros en el desarrollo de un programa de optimización de antimicrobianos eficaz(32,111).

El siguiente paso en la prescripción es el momento en que se inicia la misma. En este caso, en nuestro estudio se recogió que en el 4.1% de tratamientos indicados, éste se comenzó tardíamente. Este valor pudiera estar infraestimado, ya que, al ser la prescripción de antimicrobianos el criterio de selección de pacientes, no están recogidos los pacientes con infección no identificada o cuyo tratamiento antibiótico no hubiera sido iniciado en el momento de realizar el estudio. Igualmente, en nuestro estudio no se evaluó la posibilidad de un inicio precoz de los antimicrobianos, fundamentalmente antes de la toma de muestra para el laboratorio de Microbiología. El motivo es la naturaleza transversal del estudio y la ausencia de un método fiable para dicho análisis, ya que el registro en la historia clínica de la toma de muestra no refleja el momento exacto del procedimiento, al igual que ocurre con la administración de antimicrobianos, siendo por tanto un valor no medible de forma transversal, al menos en nuestra institución. Sin embargo, un retraso en el inicio del antimicrobiano sí pudiera tener un impacto en el resultado clínico de los pacientes, como ya demostró *Kumar et al*(48) para pacientes con sepsis grave o shock séptico.

En nuestro análisis, las variables relacionadas con un inicio tardío de la antibioterapia fue el antecedente oncológico (ya fuera con infección localizada o metastásica), el origen nosocomial de la infección y la ausencia de urocultivo y hemocultivos cuando se consideraron necesarios. Al realizar el análisis multivariante se mantuvieron significativas las muestras microbiológicas no solicitadas (hemo y urocultivo) así como el origen de la infección.

Finalmente, la duración (excesivo o no) se pudo evaluar en el caso de 210 principios activos de los que, de forma global, se consideró excesiva en el 21.9% de los casos. Esta proporción aumenta especialmente en el caso de los tratamientos profilácticos hasta casi la mitad de ellos (45.3%), mientras que en el caso de tratamientos activos frente a una infección esta cifra era del 14%. Este último valor podría estar infraestimado ya que la decisión de clasificar un tratamiento como excesivo o no se tomaba a partir de la revisión de la historia clínica (escrita por el propio clínico) sin evaluar directamente al paciente, si bien la evaluación conjunta de las pruebas complementarias aportan un valor añadido que podría disminuir este sesgo. Una limitación en la evaluación de la duración de la antibioterapia es la imposibilidad de evaluar los antibióticos suspendidos antes de lo deseado ya que, precisamente al estar suspendido, no serán seleccionados para su evaluación en el estudio.

5.6. CARACTERÍSTICAS DE USO DE LOS ANTIMICROBIANOS POR GRUPOS FUNCIONALES

Como cabría esperar, a la vista de la preponderancia en nuestro estudio de infecciones nosocomiales y relacionadas con la asistencia sanitaria y el brote de *K. pneumoniae* productor de carbapenemasa de tipo OXA-48, el grupo funcional más usado fue el 3 (tratamiento de infecciones producidas por bacterias gram negativas resistentes) siendo el principio activo más empleado de forma global piperacilina-tazobactam. Esta frecuencia de uso es llamativa si la comparamos con los estudios europeo y nacional de 2013(74,112) donde este fármaco ocupa el 5º y 4º puesto respectivamente y otros estudios de prevalencia en otras instituciones(45-47). En ambos estudios, el primer puesto lo ocupa amoxicilina-clavulánico, seguido de las quinolonas (ciprofloxacino en el estudio EPINE(74) y levofloxacino en el estudio de los ECDC(112).

El grupo funcional 1 destaca por una calidad de uso mayoritariamente correcta, con cefazolina como principal fármaco empleado en las profilaxis quirúrgicas y cloxacilina como antibiótico dirigido. Debido a las principales indicaciones de los antibióticos incluidos en este grupo (profilaxis y tratamientos dirigidos) la calidad de uso fue correcta en la mayoría de indicaciones. El principal aspecto a mejorar en este grupo es la duración, dado que casi 1 de cada 4 veces (concretamente el 21.9% de los casos), ésta fue considerada excesiva.

Amoxicilina-clavulánico fue el fármaco más prescrito del grupo funcional 2 (antimicrobianos con uso principal empírico comunitario), seguido de levofloxacino y ceftriaxona, en probable relación con la alta frecuencia de infección respiratoria registrada. En este grupo, el principal aspecto a mejorar es el empleo de antimicrobianos cuando la existencia de una infección es inexistente o, cuando menos dudosa, ya que en el 19% de los casos no hubo una indicación clara para su uso (8.7% dudosa, 10.3% no indicada). Aunque no se recogió en este estudio, este grupo de antibióticos es el más empleado en el tratamiento de bacteriurias asintomáticas, sin que se trate de una indicación de tratamiento antibiótico (salvo en determinadas situaciones(82)) tal y como se describe en la literatura(113,114).

Como ya se ha destacado, el grupo 3, dirigido al tratamiento de infecciones producidas por microorganismos gram negativos resistentes, fue el más empleado, con piperacilina-tazobactam a la cabeza seguido de meropenem. El elevado uso realizado de piperacilina-tazobactam, estaría motivado por el alto grado de nosocomialidad y de factores de riesgo para resistencias (en la mayoría de casos, la cobertura se consideró apropiada), si bien el peso de *P. aeruginosa* en el mapa microbiológico de nuestra institución del año 2013 no parece apoyar este uso. Resulta llamativo, además, que existen otros fármacos con espectro similar (cefepime o ceftazidima) cuya prescripción fue relativamente baja y que en 3 ocasiones se empleó como tratamiento profiláctico, siendo el responsable del 50% de

dosificaciones incorrectas de este grupo y del 60% de intervalos de administración erróneos. En análisis realizados en otras instituciones (74,112), es amoxicilina-clavulánico el fármaco más empleado. En nuestro caso, parece pesar en exceso los criterios de nosocomialidad, sin considerar el contexto clínico del paciente que, en muchas ocasiones, pudiera permitir usar de forma empírica menor espectro o, al menos, sin cobertura para *P. aeruginosa*, apoyados en los resultados obtenidos que en más de la mitad de los casos, el síndrome se incluyó en infección localizada, sin cumplir criterios de sepsis. Por todo ello, este fármaco debería ocupar un papel destacado en el desarrollo de un PROA en nuestra institución, delimitando sus indicaciones no sólo por factores de riesgo para desarrollar resistencias, sino a la realidad de nuestro contexto epidemiológico (con escaso papel de *P. aeruginosa* como agente etiológico). El uso de meropenem destaca sobre el los datos del estudio europeo(112) y nacional(74) donde ocupan un lugar secundario. Uno de los factores que han podido colaborar en esta elevada prescripción de carbapenémicos podría ser la existencia de un brote de *K. pneumoniae* productor de carbapenemasa de tipo OXA-48(84,85). El control de dicho brote debería conllevar una disminución del uso del mismo, si bien el hecho de que la mayoría de prescripciones se hayan realizado de forma empírica y en pacientes sin datos de infección sistémica nos hace pensar que el uso tan extendido de carbapenemes en nuestra institución va a ser una tendencia difícil de modificar y por tanto, debería ser uno de los objetivos principales del PROA de nuestra institución y, por tanto uno de los indicadores a mejorar.

A pesar de tener un peso limitado, el grupo 4 destaca por su importancia ecológica y económica. En este estudio no se evaluó la eficiencia del tratamiento, esto es, el empleo del principio activo más económico a igualdad de espectro y eficacia. Sin embargo, resulta llamativo que linezolid fuera el fármaco más prescrito del grupo y que, sumadas a las prescripciones de daptomicina, entre ambas ocuparían el sexto lugar en frecuencia de uso por principios activos, una situación muy diferente a la mostrada en otros estudios de prevalencia europeos(42,44,59,65,115) donde su uso es testimonial o el estudio EPINE de 2013(74) donde linezolid supuso el 1.59% y daptomicina el 0.54% de las prescripciones de antimicrobianos, a diferencia de vancomicina con un 2.94%. De todo ello se desprende la necesidad de realizar un estudio en profundidad de los motivos que condicionan este elevado uso de antibióticos frente a microorganismos gram positivos resistentes distintos a vancomicina, especialmente a la vista de la utilidad que ésta tendría al evaluar su actividad en el mapa microbiológico de nuestra institución.

El empleo de antifúngicos (grupos funcionales 5 y 6) está dominado por fluconazol (57.9% de todos los antifúngicos) como ocurre en todos los estudios de prevalencia publicados hasta la fecha(18,65,74). Debido al uso testimonial del resto de antifúngicos, extraer conclusiones de la calidad de la prescripción de los mismos resulta complicado.

5.7. IMPLICACIONES PARA EL DESARROLLO DEL PROA EN NUESTRA INSTITUCIÓN

Las principales líneas de actuación en que debería centrarse el PROA en nuestra institución a partir de los resultados de nuestro estudio se podrían resumir en:

- **Profilaxis antibióticas prequirúrgicas:** rediseñar los protocolos de profilaxis antibiótica, haciendo especial hincapié en la duración no más allá del acto quirúrgico.
- **Uso de meropenem.** Aunque destaca como el tercer antibiótico prescrito, su uso debe enmarcarse en el contexto del brote de *K. pneumoniae* productor de carbapenemasa, por lo que el control de dicho brote se acompañaría de una disminución de su uso. Es por ello que, si bien no forma parte nuclear de un PROA, la formación en medidas de prevención de la transmisión de microorganismos nosocomiales nos parece un aspecto fundamental en nuestro contexto.
- **Uso empírico de Piperacilina-tazobactam:** a pesar de la comorbilidad de los pacientes y de los factores de riesgo de los mismos para microorganismos resistentes, el impacto de *P. aeruginosa* no parece justificar el elevado uso de este fármaco, por lo que los protocolos deberían recoger este aspecto de

forma destacada. Así mismo, debería profundizarse en los motivos que conducen al clínico a su prescripción, más allá del riesgo de aquel microorganismo: componente “cultural” (109,110), para poder desarrollar posteriormente una intervención formativa específica(116,117).

- **Empleo de antibióticos frente a microorganismos gram positivos resistentes distintos a vancomicina.** Debería desarrollarse un estudio centrado en los factores relacionados con este hecho, sobre todo habida cuenta de la controversia que existe en relación a la superioridad o no de linezolid o daptomicina frente a vancomicina, a pesar de la publicación de múltiples meta-análisis, con resultados contradictorios entre sí(118-121). Además de dicha intervención, que debería seguirse de actividades formativas dirigidas por los resultados de dicho análisis (al igual que se explicó en el punto anterior con piperacilina-tazobactam).
- **Duración excesiva.** Los pacientes que reciben tratamiento antibiótico más allá del tiempo necesario son sometidos a un riesgo de efectos secundarios, interacciones y selección de microorganismos resistentes innecesario. Es por ello que debería realizarse una auditoría prospectiva centrada en la duración, con recomendación de suspensión de tratamiento si así se considera. Aunque cada infección tiene una duración de tratamiento recomendada, parece apropiado que la revisión, de

forma global se realice, al menos, en el séptimo día de tratamiento.

- **Ausencia de indicación de antibioterapia e inicio tardío de la misma.** Aunque en este estudio no se contempló profundizar en las causas de ambas situaciones, es necesaria una intervención específica para facultativos implicados en el manejo de pacientes oncológicos. Igualmente, debería planificarse una actividad formativa destinada a evaluar la necesidad de inicio de antibioterapia antes de recibir el resultado microbiológico (el diagnóstico de infección urinaria es, en gran parte de las ocasiones, clínico).
- **Espectro antiabiótico.** En un contexto en que los recursos destinables a un PROA son limitados, parece razonable centrar los esfuerzos en el desarrollo, por un lado, de protocolos de antibioterapia empírica que tengan un alto nivel de implantación en nuestra institución y, por otro lado, actividades formativas que profundicen en la importancia clínica del correcto manejo clínico de pacientes con infecciones graves pues a pesar de implicar número bajo con respecto del total de las prescripciones antibióticas. Finalmente, a la hora de realizar la revisión de las prescripciones antibióticas, debieran tener un papel destacado los pacientes que ya recibieron antibioterapia previa y aquellos con infección de adquisición nosocomial.
- **Estudio microbiológico.** El esfuerzo para obtener el agente

responsable de la infección parece ampliamente mejorable. En especial, la solicitud de hemocultivos parece un aspecto clave relacionado con todos los aspectos del uso de antibióticos, más allá de la posibilidad de dirigir el tratamiento en base a sus resultados. Por tanto, sería necesaria una actividad formativa centrada en este aspecto.

5.8. METODOLOGÍA EMPLEADA. EVALUACIÓN CRÍTICA

Como ya se expresó en la Introducción, la metodología que se emplea para la evaluación del uso de antimicrobianos tiene las siguientes limitaciones generales:

- Definición de tratamiento óptimo.
- Subjetividad.
- Ausencia de *gold* standard.
- Selección de indicadores de calidad.
- Ámbito temporal.

Conocedores de ello, se desarrolló una metodología basada en el protocolo de los ECDC para la realización de los cortes transversales de prevalencia de uso de antimicrobianos(42) adaptándolo a dichas limitaciones y a la realidad de nuestro entorno:

- Realización de un curso formativo dirigido a los evaluadores para homogeneizar los criterios de evaluación y de idoneidad de los antimicrobianos para cada circunstancia.
- Creación de varios equipo de evaluadores/investigadores multidisciplinar, formado por un miembro perteneciente al área de Microbiología, otro al de Medicina Interna y todo ello supervisado por un investigador *sénior*.
- Se empleó la guía de antimicrobianos de nuestra institución como *gold standard* de uso de antimicrobianos para los síndromes infecciosos y profilaxis prequirúrgica descritos en la misma.
- La evaluación de los condicionantes de cada paciente fue más exhaustiva que la planteada por el documento técnico de los ECDC(42), incluyendo la comorbilidad del paciente, los factores de riesgo para complicación y para resistencias, gravedad de la infección, etc.
- Se incluyeron indicadores de calidad como la evaluación de l estudio microbiológico realizado o el *timing* del inicio de los antimicrobianos.

De esta forma, se ha tratado de realizar una evaluación extremadamente exhaustiva de cada paciente, analizando todas las posibles variables que influyen en la elección del tratamiento antibiótico y aportar la máxima objetividad posible en la evaluación.

Sin embargo, tras la realización del estudio, se han encontrado las siguientes limitaciones:

- **Componente subjetivo.** A pesar de todas las medidas tomadas con el objetivo de disminuirlo, no se ha podido eliminar completamente la subjetividad de la evaluación, lo cual no es específico de nuestro estudio, sino de todos los desarrollados con la misma metodología. Dicha limitación es genérica en el campo de las enfermedades infecciosas, como se puede observar en el artículo de Khan et al(56) donde se revisa el nivel de evidencia de las guías clínicas publicadas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA). El resultado es la mitad de las recomendaciones se encuentran apoyadas por un nivel III de evidencia científica (recomendación de experto). Parece, por tanto, que dicho margen de subjetividad es inherente a este campo de conocimiento.
- **Evaluación transversal.** La realización del estudio en forma de corte transversal ha limitado la evaluación del proceso de la prescripción de los antimicrobianos ya que, a diferencia de otros fármacos, estos se

deben ajustar a la evolución clínica del paciente (función renal, estabilidad hemodinámica, paso del fármaco a vía oral, etc.), a los resultados microbiológicos (ajuste por espectro, desescalamiento) y a otras pruebas complementarias. La duración sólo ha podido ser evaluada en caso de considerarse excesiva. Los tratamientos con duración menor de la recomendada podrían tener un impacto directo en el resultado clínico, por lo que su evaluación debería ser clave. La realización del estudio de forma longitudinal paliaría estas limitaciones al permitir analizar la duración de los tratamientos, evaluar indicadores adicionales de calidad intermedios como el ajuste de espectro con los resultados microbiológicos o el manejo más allá de los antimicrobianos (intervención quirúrgica, tratamiento domiciliario, retirada de dispositivos innecesarios, etc.). Sin embargo el consumo de recursos humanos que ello implicaría dificultaría la sostenibilidad de la actividad en el tiempo, un aspecto que es clave, como veremos a continuación.

- Los datos obtenidos permiten extraer **conclusiones puntuales**, pero no de tendencia de uso de antimicrobianos. Para ello, es necesario mantener esta actividad en el tiempo de forma periódica, al menos anual.
- **Alto consumo de recursos humanos.** La necesidad de realizar una evaluación exhaustiva de cada paciente que recibe antimicrobianos en la institución requiere la dedicación de varios investigadores durante varios días consecutivos. Por ello, la evaluación longitudinal (sin duda mejor para obtener conclusiones sobre el manejo de los antimicrobianos

durante el proceso infeccioso), se aleja de que esta actividad sea sostenible.

- La **no inclusión de las áreas de críticos y de urgencias**, motivada por la ausencia de la prescripción electrónica nos ha privado de conocer el uso de antimicrobianos en una de las áreas donde mayor consumo de estos se producen. En futuros estudios de prevalencia de uso de antimicrobianos será necesario encontrar estrategias que permitan la inclusión de estas áreas en el estudio.
- En ningún estudios de prevalencia se evalúan los **pacientes que requerirían antimicrobianos y no los están recibiendo**. Para ello haría falta revisar de forma pormenorizada cada paciente ingresado que no estuviera recibiendo antibióticos, lo cual supondría un coste en recursos más elevado si cabe que el modelo de estudio actual.

Por ello, para futuras ediciones de esta actividad y con el objetivo de paliar las limitaciones descritas, se proponen las siguientes estrategias:

- **Optimizar la guía de antimicrobianos de nuestra institución**, incluyendo el mayor número posible de infecciones y de presentaciones clínicas y/o condicionante de las mismas.
- Mediante los sucesivos cortes se podría **optimizar los datos a evaluar**, de forma que el tiempo dedicado a cada paciente sea menor, con lo que los recursos humanos dedicados disminuirían.

- **Evaluación de indicadores de calidad intermedios** (indicadores de proceso). Dada la dificultad para realizar un análisis objetivo analizando exclusivamente el antimicrobiano empleado, el empleo de indicadores de calidad podrían ayudar a disminuir la subjetividad. En esta línea, *van den Bosch et al* (122) realizó un estudio para desarrollar un conjunto de indicadores de calidad que permitieran evaluar el uso de antimicrobianos. Para encontrar dicho conjunto de indicadores empleó la metodología de Delphi, consistente en solicitar la opinión de los expertos mediante cuestionarios diseñados a partir de la evidencia científica disponible sobre la materia en cuestión, que se volverían a evaluar por los expertos, esta vez conociendo las respuestas dadas en la ronda anterior por todos los participantes hasta conseguir la convergencia de las opiniones(123). Los indicadores que resultaron de dicho estudio fueron:
 - Número de pacientes con antibiótico empírico basado en guía local entre el total de pacientes con tratamiento empírico.
 - Casos con toma de hemocultivos antes de inicio de antimicrobiano entre el total de pacientes en que se inician antimicrobianos.
 - Pacientes en que se toman cultivo del foco probable de infección entre el total de pacientes en que se inician antimicrobianos.

- Número de casos en que se realiza desescalamiento tras resultado microbiológico entre el total de pacientes con tratamiento empírico y que tienen resultados microbiológicos positivos.
- Pacientes en que se ajusta la dosificación según la evolución de la función renal entre el total de pacientes con cambios en dicha función renal.
- Paso secuencial a vía oral tras estabilidad clínica entre el total de pacientes en que esto se puede realizar (estabilidad clínica mayor de 24/48h, vía oral posible).
- Identificación en historia clínica del plan antibiótico entre el total de pacientes en que se inician antimicrobianos.
- Pacientes en que se monitoriza la dosis de aminoglucósidos y vancomicina entre el total de pacientes .
- Número de suspensiones de antimicrobianos si se descarta la existencia de infección, con una duración máxima del tratamiento empírico de 7 días entre el total de pacientes con tratamiento empírico y ausencia de evidencia de infección.
- Existencia de una guía de uso de antimicrobianos local que se renueve cada tres años.
 - Dicha guía debería basarse en las guías nacionales

pero adaptada a la ecología local.

Es llamativo que en nuestra metodología se recogieron la mayoría de variables planteadas por los expertos en el citado artículo de *van den Bosch et al* (122) aunque la forma de registro no nos ha permitido obtener el cociente para cada concepto, por lo que para futuras ediciones, se deberá rehacer la metodología para conseguir este objetivo, habida cuenta que el estudio de *van den Bosch et al*(122) es de los pocos que aportan una metodología de evaluación objetiva.

Finalmente, sería necesario realizar un **análisis transversal de pacientes sin antimicrobianos** de forma independiente al corte transversal tradicional que permita estimar cuántos pacientes requerirían antimicrobianos y no los tiene con el objetivo de conocer situaciones en que el mal uso de los antimicrobianos es por defecto y no por exceso.

5.9. FORTALEZAS DEL ESTUDIO Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

El presente estudio es el primero que realiza un análisis transversal de prevalencia y calidad de prescripción antibiótica en nuestra institución y, al menos, publicado en literatura científica, en nuestro país.

Con él, se ha obtenido la información necesaria para dirigir las

líneas de actuación del PROA de nuestro hospital, si bien se hace necesaria la realización de estudios similares al actual de forma periódica, al menos anual, por los siguientes motivos:

- Evaluación del impacto de las líneas de actuación iniciadas.
- Redefinición de las mismas en función de las nuevas encontradas.
- Evaluar tendencias de prescripción.
- Evitar el sesgo de condicionantes concretos temporales (brotes nosocomiales).

Un aspecto destacado de este estudio es la utilidad docente para los evaluadores, residentes al menos en su tercer año de formación. En la encuesta publicada por *Navarro San Francisco et al*(116) centrada en conocer las percepciones y necesidades de los residentes en aspectos de antibioterapia y resistencias antimicrobianas, las intervenciones que consideradas más útiles fueron aquellas centradas en la información, entre ellas, sesiones formativas. Como ya se ha destacado anteriormente, el componente cultural en la prescripción de antimicrobianos es reconocida(109,110). El ejercicio de emplear una metodología concreta para la evaluación de pacientes con tratamiento antibiótico (basada en la evaluación del paciente, sus factores de riesgo, el proceso infeccioso, su gravedad, etc.) les permitirá a los residentes implementarla en su proceder clínico habitual, con la consiguiente mejora de calidad de uso de estos fármacos.

6. Conclusiones

6. Conclusiones

1. La prevalencia de uso de antimicrobianos en el HULP es elevada comparada con la descrita en hospitales de otros países , si bien se encuentra en el promedio de nuestro país.
2. La mayoría de infecciones descritas tienen como origen la asistencia sanitaria, en sus formas nosocomiales o relacionadas con el entorno sanitario, siendo el foco de infección más frecuente el respiratorio, seguido de la infección intraabdominal.
3. Existe una elevada prevalencia de uso de antibióticos frente a microorganismos gram negativos resistentes, destacando piperacilina-tazobactam y los carbapenemes como antimicrobianos más prescritos.
4. El uso de antibióticos frente a microorganismos gram positivos resistentes distintos de los glicopéptidos resulta excesivo si se compara con el uso que de ellos se describe en otros estudios de prevalencia de otras instituciones.

5. Las áreas de mejora detectadas a partir del presente estudio y que pueden definir las líneas de actuación del PROA en el HULP son:

- Disminuir el porcentaje de tratamientos antimicrobianos no indicados.
- Mejorar el estudio microbiológico en el contexto de la infección, sobre todo en la toma de hemocultivos, muestra respiratoria y exudados.
- Mejorar el tratamiento empírico de forma global y, especialmente, en las infecciones más graves en su forma de presentación, intentando disminuir en la medida de lo posible el espectro antimicrobiano empleado.
- Optimizar el uso de piperacilina-tazobactam y favorecer el uso de antimicrobianos distintos de Piperacilina-tazobactam en el tratamiento de microorganismos gram negativos resistentes.
- Potenciar el consumo de glicopéptidos frente a otros fármacos en el tratamiento de infecciones potencialmente causadas por microorganismos gram positivos.

ANEXOS

BIBLIOGRAFÍA

1. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *The milbank quarterly* 2005; 83:731–57
2. Thompson WS, Whelpton PK. *Population Trends in the United States*. Nueva York: Editorial McGraw Hill, 1933.
3. Caldwell JC. Demographers and the study of mortality: scope, perspectives, and theory. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;954:19–34.
4. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 1997;349:1436–42.
5. Wenzel RP, Edmond MB. Managing antibiotic resistance. *N Engl J Med* 2000;343:1961–3.
6. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *The Lancet*. 2006 May;367:1747–57.
7. Eliopoulos GM y Moellering RC. Principles of Anti-Infective Therapy. En: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Nueva York: Churchill Livingstone; 7ª edición, 2010: 224-234.
8. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;;22.e1–22.e23.
9. Alanis AJ. Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? *Arch Med Res* 2005;36:697–705.
10. Wenzel RP. The antibiotic pipeline--challenges, costs, and values. *N Engl J Med* 2004;351:523–6.
11. Aminov RI. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Front Microbio*. 2010;1:134.
12. Ashkenazi S. Beginning and possibly the end of the antibiotic era. *J*

- Paediatr Child Health 2012;49:E179–82.
13. Vila J, Rodríguez-Baño J, Gargallo-Viola D. Prudent use of antibacterial agents: are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do? *Enferm infecc Microb clin* 2010;8:577–9.
 14. Cohen ML. Changing patterns of infectious disease. *Nature*. 2000;406:762-7.
 15. Aminov RI, Mackie RI. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol Lett*. 2007;271:147–61.
 16. Martínez JL, Baquero F. Emergence and spread of antibiotic resistance: setting a parameter space. *Ups J Med Sci* 2014;119:68–77.
 17. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. Geneve: WHO, 2013.
 18. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC, 2013.
 19. Cosgrove SE, Kaye KS. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Arch Intern Med* 2002;162:185-190.
 20. Cosgrove SE, Sakoulas G. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;53-9.
 21. European Centre for Disease Prevention and Control. The Bacterial Challenge, Time to React. Stockholm: ECDC, 2009.
 22. Bax RP. Antibiotic resistance: a view from the pharmaceutical industry. *Clin Infect Dis*. 1997;24 Suppl 1:151–3.
 23. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infec Dis*. 2008;46:155–64.
 24. Kraus CN. Low hanging fruit in infectious disease drug development. *Curr Opin in Microbiol*. 2008;11:434–8.
 25. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston

- MD, et al. Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome. PLoS ONE. 2012;7:e34953.
26. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WWL, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. Nature 2012;477:457–61.
27. Muller AA et al. Relationship between Spread of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Antimicrobial Use in a French University Hospital. Clin Infect Dis; 2003;36:971–8.
28. Maortua H, Canut A, Ibáñez B, Martínez D, de Domingo MJ, Labora A. Relación entre la resistencia bacteriana intrahospitalaria y el consumo de antimicrobianos durante un período de 13 años. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009;27:441–8.
29. Cantón, R y Cobo, J. Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital una relación difícil de medir y compleja de interpretar. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009;27:437–40.
30. Ghafur A, Mathai D, Muruganathan A, Jayalal JA, Kant R, Chaudhary D, et al. The Chennai declaration: A roadmap to tackle the challenge of antimicrobial resistance. Indian J Cancer. 2013;50:71.
31. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Oslo: WHO;2001.
32. Infectious Diseases Society of America. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. Clin Infect Dis 2011;52:S397–428.
33. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis. 2007;44:159–77.
34. Fortin E, Fontela PS, Manges AR, Platt RW, Buckeridge DL, Quach C. Measuring antimicrobial use in hospitalized patients: a systematic review of available measures applicable to paediatrics. J Antimicrob Chemother 2014;69:1447–56.
35. Ibrahim OM, Polk RE. Benchmarking antimicrobial drug use in hospitals. Expert Rev of Anti Infect Ther. 2012;10:445–57.
36. Dean B, Lawson W, Jacklin A, Rogers T. The use of serial point-prevalence studies to investigate hospital anti-infective prescribing. Int J

- Pharm Pract 2002;10:121-5.
37. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy. *Clin Infect Dis* 2007;44:664–70.
 38. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, et al. Quantitative Antibiotic Use in Hospitals: Comparison of Measurements, Literature Review, and Recommendations for a Standard of Reporting. *Infection* 2008;36:549–59.
 39. World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014. Oslo: WHO 2013.
 40. Pulcini C, Cua E, Lieutier F, Landraud L, Dellamonica P, Roger PM. Antibiotic misuse: a prospective clinical audit in a French university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:277–80.
 41. European Centre for Disease Prevention and Control. Repeated prevalence studies on antibiotic use in Latvia, 2003-2007. *Eurosurveillance*; 2009;14(33).
 42. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC 2012.
 43. Robert J, Pean Y, Varon E, Bru JP, Bedos JP, Bertrand X, et al. Point prevalence survey of antibiotic use in French hospitals in 2009. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1020–6.
 44. Aldeyab MA, Kearney MP, McElney JC, Magee FA, Conlon G, Gill D, et al. A point prevalence survey of antibiotic prescriptions: benchmarking and patterns of use. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:293–6.
 45. Seaton RA, Nathwani D, Burton P, McLaughlin C, MacKenzie AR, Dundas S, et al. Point prevalence survey of antibiotic use in Scottish hospitals utilising the Glasgow Antimicrobial Audit Tool (GAAT). *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:693–9.
 46. Usluer G, Ozgunes I. A multicenter point-prevalence study: antimicrobial prescription frequencies in hospitalized patients in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2005;4:16
 47. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P,

- Kluytmans J. Appropriateness of Antimicrobial Therapy Measured by Repeated Prevalence Surveys. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:864–7.
48. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–96.
49. van der Meer JW, Gyssens IC. Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. *Clin Microbiol Infect* 2001;Suppl 6:12–5.
50. Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2014;6:101–12.
51. Gyssens IC. Quality measures of antimicrobial drug use. *International J Antimicrob Agents*. 2001;17:9–19.
52. Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med*. 1973;79:555–60.
53. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006;42:768–75.
54. Impact of a web-based antimicrobial approval system on broad-spectrum cephalosporin use at a teaching hospital. *Med J Austral*. 2003;178:386–90.
55. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. *Arch Intern Med* 2009;169:1525–31.
56. Quality and Strength of Evidence of the Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines. *Clin Infect Dis*; 2010;51:1147–56.
57. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, Ledergerber B, Kuster SP, Ruef C, et al. Different Patterns of Inappropriate Antimicrobial Use in Surgical and Medical Units at a Tertiary Care Hospital in Switzerland: A Prevalence Survey. Gregson A, editor. *PLoS ONE*. 2010;5:e14011.
58. Dumartin C, L'Heriteau F, Pefau M, Bertrand X, Jarno P, Boussat S, et

- al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J of Antimicrob Chemother.* 2010;65:2028–36.
59. Bozkurt F, Kaya S, Tekin R, Gulsun S, Deveci O, Dayan S, et al. Analysis of antimicrobial consumption and cost in a teaching hospital. *J Infect Public Health.* 2014;7:161–9.
60. Zarb P, Amadeo B, MULLER A, Drapier N, Vankerckhoven V, Davey P, et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:443–9.
61. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Hospital Universitario La Paz. Memoria 2012. Madrid. Hospital Universitario La Paz 2012.
62. Achermann R, Suter K, Kronenberg A, Gyger P, Mühlemann K, Zimmerli W, et al. Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests. *Clin Microbiol Infect.* 2010;17:855–61.
63. Sun L, Klein EY, Laxminarayan R. Seasonality and Temporal Correlation between Community Antibiotic Use and Resistance in the United States. *Clin Infect Dis.* 2012;55:687–94.
64. Chandy SJ, Naik GS, Charles R, Jeyaseelan V, Naumova EN, Thomas K, et al. The Impact of Policy Guidelines on Hospital Antibiotic Use over a Decade: A Segmented Time Series Analysis. Chowell G, editor. *PLoS ONE.* 2014;9:e92206.
65. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, MULLER A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill.* 2012;17.
66. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC. Geneve: OMS, 2014.
67. Paterson DL, Ko W-C, Gottberg Von A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med.* 2004;140:26–32.
68. Catry B, Latour K, Jans B, Vandendriessche S, Preal R, Mertens K, et

- al. Risk Factors for Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: A Multi-Laboratory Study. Li M, editor. PLoS ONE. 2014;9:e89579.
69. Schneider J, De Waha P, Hapfelmeier A, Feihl S, Rommler F, Schlag C, et al. Risk factors for increased antimicrobial resistance: a retrospective analysis of 309 acute cholangitis episodes. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:519–25.
70. Lim CJ, Cheng AC, Kennon J, Spelman D, Hale D, Melican G, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: a nested case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1972–80.
71. Gyssens IC, van den Broek PJ, Kullberg BJ, Hekster Y, van der Meer JW. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. *J Antimicrob Chemother*. 1992;30:724–7.
72. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Point-Prevalence Survey of Antibacterial Use in 20 European Hospitals in 2006. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov;49:1496–504.
73. Ceyhan M, Yildirim I, Ecevit C, Aydogan A, Ornek A, Salman N, et al. Inappropriate antimicrobial use in Turkish pediatric hospitals: A multicenter point prevalence survey. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e55–e61.
74. Sociedad Española de Medicina Preventiva. Estudio EPINE-EPPS 2013. Edita: ECDC. 2014.
75. Sociedad Española de Medicina Preventiva. EPINE: Evolución 1990-2014 [Internet]. hws.vhebron.net. 2013 [cited 2014 Nov 30]. Disponible: from: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%201990-2014%20web.pdf> Accedido: 20/02/2014
76. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:1621–9.
77. Vonberg R-P, Behnke M, Geffers C, Sohr D, Ruden H, Dettenkofer M, et al. Device-associated infection rates for non-intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:357–61.
78. Pujol M, Hornero A, Saballs M, Argerich MJ, Verdaguer R, Cissal M, et al. Clinical epidemiology and outcomes of peripheral venous catheter-related bloodstream infections at a university-affiliated hospital. *J Hosp*

- Infect; 2007 Sep;67(1):22–9.
79. Gagneux-Brunon A, Timsit JF, Lepape A, Berthelot P. Vascular catheter-related infection claims to health insurance company: often preventable. *Clin Microbiol Infect.* 2014; O1084-7.
 80. Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, Groneberg K, Rüden H, Gastmeier P. Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:395–401.
 81. Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect.* 2003;54:258–66–quiz321.
 82. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;625–63.
 83. Saint S, Kowalski CP, Kaufman SR, Hofer TP, Kauffman CA, Olmsted RN, et al. Preventing hospital-acquired urinary tract infection in the United States: a national study. *Clin Infect Dis*; 2008;46:243–50.
 84. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect.* 2012;19:E72–9.
 85. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother.* 2012;68:89–96.
 86. Appropriate antibiotic use according to diagnoses and bacteriological findings: report of 12 point-prevalence studies on antibiotic use in a university hospital. *Scand J Infect Dis.* 2002;34:56-60.
 87. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014;370:1198–208.
 88. Magill SS, Hellinger W, Cohen J, Kay R, Bailey C, Boland B, et al. Prevalence of healthcare-associated infections in acute care hospitals in

- Jacksonville, Florida. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:283–91.
89. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW, Vestbo J, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J* 2012;39:38–45.
90. Weinberger DM, Grant LR, Steiner CA, Weatherholtz R, Santosham M, Viboud C, et al. Seasonal drivers of pneumococcal disease incidence: impact of bacterial carriage and viral activity. *Clin Infect Dis*. 2014;58:188–94.
91. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of Bloodstream Infections in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed? *J Clin Microbiol*. 2007;45:3546–8.
92. Patel R, Vetter EA, Harmsen WS, Schleck CD, Fadel HJ, Cockerill FR. Optimized Pathogen Detection with 30- Compared to 20-Milliliter Blood Culture Draws. *J Clin Microbiol*. 2011;49:4047–51.
93. Reimer LG, Carroll KC. Role of the microbiology laboratory in the diagnosis of lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1998;26:742–8.
94. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Critic Care Med*. 2009;37:2360–9.
95. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006;42:S82–9.
96. French GL. Clinical impact and relevance of antibiotic resistance. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57:1514–27.
97. Foglia EE, Fraser VJ, Elward AM. Effect of nosocomial infections due to antibiotic-resistant organisms on length of stay and mortality in the pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:299–306.
98. Balkan I, Aygün G, Aydın S, Mutcalı SI, Kara Z, Kuşkucu M, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. *Int J Infect Dis*; 2014;26:51–6.
99. Wiskirchen DE, Nordmann P, Crandon JL, Nicolau DP. Efficacy of

- humanized carbapenem and ceftazidime regimens against Enterobacteriaceae producing OXA-48 carbapenemase in a murine infection model. *Antimicrob Agents Chemother*; 2014;58:1678–83.
100. Evren E, Azap OK, Çolakoğlu Ş, Arslan H. In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis*; 2013;76:335–8.
101. Dautzenberg MJ, Ossewaarde JM, de Kraker ME, van der Zee A, van Burgh S, de Greeff SC, et al. Successful control of a hospital-wide outbreak of OXA-48 producing Enterobacteriaceae in the Netherlands, 2009 to 2011. *Euro Surveill*. 2014;19(9).
102. Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, Hill J, Jeon CY, Glied S, et al. Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*; 2012;55:807–15.
103. Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, et al. Cost of Gram-negative resistance. *Critic Care Med*. 2007;35:89–95.
104. van Kasteren MEE. Adherence to local hospital guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis: a multicentre audit in Dutch hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2003;1389–96.
105. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect*. 2013;20:82–8.
106. Titécat M, Senneville E, Wallet F, Dezèque H, Migaud H, Courcol RJ, et al. Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study. *Orthop Traumatol Surg Res*; 2013;99:653–8.
107. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012;56:e1–e25.
108. Yeo CL, Chan DSG, Earnest A, Wu TS, Yeoh SF, Lim R, et al. Prospective audit and feedback on antibiotic prescription in an adult hematology-oncology unit in Singapore. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;31:583–90.

109. Charani E, Castro-Sánchez E, Holmes A. The Role of Behavior Change in Antimicrobial Stewardship. *Infect Dis Clin North Am*; 2014;28:169–75.
110. Ohi CA, Luther VP. Health Care Provider Education as a Tool to Enhance Antibiotic Stewardship Practices. *Infect Dis Clin North Am*; 2014;28:177–93.
111. Rodríguez Baño, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH, SEMPSPH y SEGO; *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:22.e1–22.e23.
112. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm; ECDC, 2013.
113. Blakiston M, Zaman S. Nosocomial bacteriuria in elderly inpatients may be leading to considerable antibiotic overuse: an audit of current management practice in a secondary level care hospital in New Zealand. *Infect Drug Resist*. 2014;7:301–8.
114. Leis JA, Palmay L, Elligsen M, Walker San, Lee C, Daneman N. Lessons from audit and feedback of hospitalized patients with bacteriuria. *Am J Infect Control* 2014;42:1136–7.
115. Aldeyab MA, Kearney MP, Mcelnay JC, Magee FA, Conlon G, Macintyre J, et al. A point prevalence survey of antibiotic use in four acute-care teaching hospitals utilizing the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) audit tool. *Epidemiol Infect*. 2012;140:1714–20.
116. Francisco CN-S, Del Toro MD, Cobo J, De Gea-García JH, Vañó-Galván S, Moreno-Ramos F, et al. Knowledge and perceptions of junior and senior Spanish resident doctors about antibiotic use and resistance: Results of a multicenter survey. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:199–204.
117. Dyar OJ, Pulcini C, Howard P, Nathwani D, ESGAP (ESCMID Study Group for Antibiotic Policies). European medical students: a first multicentre study of knowledge, attitudes and perceptions of antibiotic prescribing and antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69:842–6.
118. Jiang H, Tang R-N, Wang J. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin

- for nosocomial pneumonia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 2013;32:1121–8.
119. Linezolid versus vancomycin for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrobiol Agents*;2013;41:426–33.
120. Yue J, Dong BR, Yang M, Chen X, Wu T, Liu GJ. Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK; 2013;7:CD008056.
121. Gurusamy KS, Koti R, Toon CD, Wilson P, Davidson BR. Antibiotic therapy for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in non surgical wounds. Gurusamy KS, editor. *Cochrane Database Syst Rev*; 2013;11:CD010427.
122. van den Bosch CMA, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher MEJL. Quality Indicators to Measure Appropriate Antibiotic Use in Hospitalized Adults. *Clin Infect Dis*. 2015;60:281-91.
123. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual, Arlington: RAND; 2000.